

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje laktozo monohidrat v količini, ki ustreza 9,5 mg brezvodne laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Modre, ovalne filmsko obložene tablete dolžine približno 18 mm, z vtisnjeno oznako 'IVO' na eni strani in '250' na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Tibsovo v kombinaciji z azacitidinom je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z novoodkriti akutno mieloično levkemijo (AML) s prisotno mutacijo izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) R132, ki niso primerni za standardno indukcijsko kemoterapijo (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tibsovo je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom s prisotno mutacijo IDH1 R132, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno predhodno linijo sistemske terapije (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Bolniki morajo imeti pred začetkom jemanja zdravila Tibsovo z ustreznim diagnostičnim testom potrjeno mutacijo IDH1 R132.

### Odmerjanje

#### *Akutna mieloična levkemija*

Priporočeni odmerek je 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat dnevno na 1. do 28. dan vsakega cikla.

Ivosidenib je treba začeti na 1. dan 1. cikla zdravljenja v kombinaciji z azacitidinom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, intravensko ali subkutano, enkrat dnevno na 1. do 7. dan vsakega

28-dnevnega cikla. V prvem ciklu zdravljenja z azacitidinom je treba dati 100 % odmerka. Priporočljivo je, da bolniki prejmejo vsaj 6 ciklov zdravljenja.

Za odmerjanje in način uporabe azacitidina glejte celotne informacije o zdravilu za azacitidin.

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravljenje.

#### *Holangiokarcinom*

Priporočeni odmerek je 500 mg ivosideniba (2 x 250-mg tableta) peroralno enkrat na dan.

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravljenje.

#### *Izpušчени ali zakasneni odmerki*

Če je odmerek izpuščen ali ga bolnik ne vzame ob običajnem času, mora tablete vzeti, takoj ko je mogoče, v roku 12 ur po izpuščenem odmerku. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov znotraj intervala 12 ur. Tableti mora vzeti kot običajno naslednji dan.

Če bolnik odmerek izbruha, ne sme vzeti nadomestnih tablet. Tableti mora vzeti kot običajno naslednji dan.

#### *Previdnostni ukrepi pred uvedbo zdravila in spremljanje*

Pred začetkom zdravljenja je treba posneti elektrokardiogram (EKG). Interval QT, popravljen glede na srčni utrip (QTc), mora biti pred uvedbo zdravljenja manj kot 450 ms, v primeru nepravilnosti intervala QT pa morajo zdravniki natančno oceniti korist in tveganje uvedbe ivosideniba. V primeru podaljšanja intervala QTc med 480 ms in 500 ms mora biti zdravljenje z ivosidenibom uvedeno le v izjemnih primerih, ob njem pa je potrebno skrbno spremljanje.

Elektrokardiogram je treba posneti pred začetkom zdravljenja, vsaj tedensko med prvimi tremi tedni zdravljenja in nato mesečno, če interval QTc ostaja  $\leq 480$  ms. Nepravilnosti intervala QTc je treba obravnavati takoj (glejte Preglednico 1 in poglavje 4.4). V primeru značilne simptomatike je treba posneti EKG, ko je to klinično indicirano.

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, ali zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc in se ji je treba med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo izogniti, kadar je to mogoče. Če drugo ustrezno zdravljenje ni možno, je treba bolnike zdraviti s previdnostjo ter pozorno spremljati glede podaljšanja intervala QTc. EKG je treba posneti pred sočasno uporabo, tedensko spremljati vsaj 3 tedne in nato kot je klinično indicirano (glejte spodaj ter poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tibsovo je treba oceniti celotno krvno sliko in biokemijske izvide krvi, nato pa vsaj enkrat tedensko prvi mesec zdravljenja, enkrat na dva tedna drugi mesec zdravljenja in ob vsakem zdravniškem pregledu v času zdravljenja, kot je klinično indicirano.

#### *Prilagoditve odmerka pri sočasni uporabi z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4*

Če se uporabi zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba priporočeni odmerek ivosideniba zmanjšati na 250 mg (1 x 250-mg tableta) enkrat na dan. Če se zmerni ali močni zaviralec CYP3A4 ukine, je treba odmerek ivosideniba povečati na 500 mg po vsaj 5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4 (glejte zgoraj in poglavji 4.4 ter 4.5).

**Preglednica 1 - Priporočene prilagoditve odmerka ob neželenih učinkih**

| <b>Neželeni učinek</b>                                                                                                                                                                     | <b>Priporočeni ukrepi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sindrom diferenciacije<br>(glejte poglavji 4.4 in 4.8)                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ob sumu na sindrom diferenciacije dajte sistemske kortikosteroide za najmanj 3 dni ter njihov odmerek postopoma zmanjšujte šele potem, ko simptomi izginejo. Po prehitri ukinitvi se lahko simptomi znova pojavijo.</li><li>• Uvedite hemodinamsko spremljanje do prenehanja simptomov, najmanj pa za 3 dni.</li><li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če hudi znaki/simptomi vztrajajo več kot 48 ur po uvedbi sistemskih kortikosteroidov.</li><li>• Ko so znaki/simptomi zmerni ali blagi in po izboljšanju kliničnega stanja, nadaljujte zdravljenje s 500 mg ivosideniba enkrat na dan.</li></ul> |
| Levkocitoza (število belih krvnih celic $> 25 \times 10^9/l$ ali absolutno povečanje celokupnega števila belih krvnih celic $> 15 \times 10^9/l$ od izhodišča, glejte poglavji 4.4 in 4.8) | <ul style="list-style-type: none"><li>• V skladu s standardi oskrbe ustanove uvedite zdravljenje s hidroksikarbamidom ter levkoferezo, kot je to klinično indicirano.</li><li>• Šele potem, ko se levkocitoza izboljša ali izzveni, odmerek hidroksikarbamida postopoma zmanjšujte. Po prehitri ukinitvi se levkocitoza lahko ponovno pojavi.</li><li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če se levkocitoza po uvedbi hidroksikarbamida ni izboljšala.</li><li>• Potem ko levkocitoza izzveni, nadaljujte zdravljenje s 500 mg ivosideniba enkrat na dan.</li></ul>                                                                              |
| Podaljšanje intervala QTc<br>$> 480$ do $500$ ms<br>(2. stopnja, glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8)                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Spremljajte in nadomeščajte elektrolite, kot je to klinično indicirano.</li><li>• Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanim učinkom podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.5).</li><li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, dokler ni interval QTc znova <math>\leq 480</math> ms.</li><li>• Potem ko je interval QTc znova <math>\leq 480</math> ms, nadaljujte zdravljenje s 500 mg ivosideniba enkrat na dan.</li><li>• Spremljajte EKG vsaj enkrat tedensko 3 tedne ali kot je to klinično indicirano, potem ko je interval QTc znova <math>\leq 480</math> ms.</li></ul>              |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Podaljšanje intervala QTc > 500 ms<br>(3. stopnja, glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8)                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spremljajte in nadomeščajte elektrolite, kot je to klinično indicirano.</li> <li>• Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanim učinkom podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.5).</li> <li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo in spremljajte EKG vsakih 24 ur, dokler ni interval QTc znotraj 30 ms od izhodišča ali <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• V primeru podaljšanja intervala QTc &gt; 550 ms, poleg že predvidene prekinitve zdravljenja z ivosidenibom, razmislite o neprekinjenem spremljanju EKG, dokler se interval QTc ne vrne na vrednosti &lt; 500 ms.</li> <li>• Potem ko je interval QTc znova znotraj 30 ms od izhodišča ali <math>\leq 480</math> ms, nadaljujte zdravljenje z 250 mg ivosideniba enkrat na dan.</li> <li>• Spremljajte EKG vsaj enkrat tedensko 3 tedne ali kot je to klinično indicirano, potem ko je interval QTc znova največ 30 ms od izhodišča ali <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• Odmerek lahko povečate na 500 mg ivosideniba enkrat na dan, če je ugotovljen drug vzrok za podaljšanje intervala QTc.</li> </ul> |
| Podaljšanje intervala QTc z znaki/simptomi življenja ogrožajoče ventrikularne aritmije<br>(4. stopnja, glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokončno ukinite zdravljenje.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neželeni učinki 3. ali višje stopnje                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, dokler se toksični učinki ne izboljšajo na 1. ali nižjo stopnjo ali na izhodišče, nato nadaljujte z odmerkom 500 mg na dan (toksični učinki 3. stopnje) ali 250 mg na dan (toksični učinki 4. stopnje).</li> <li>• Če se toksični učinki 3. stopnje znova pojavijo (drugič), zmanjšajte odmerek zdravila Tibsovo na 250 mg na dan, dokler ne izginejo, nato nadaljujte z odmerkom 500 mg na dan.</li> <li>• Če se toksični učinki 3. stopnje znova pojavijo (tretjič) ali se pojavijo toksični učinki 4. stopnje, ukinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

1. stopnja je blaga, 2. stopnja je zmerna, 3. stopnja je huda, 4. stopnja je življenje ogrožajoča.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna ( $\geq 65$  let, glejte poglavji 4.8 in 5.2). Podatkov o bolnikih, starih 85 let ali več, ni na voljo.

#### *Ledvična okvara*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ( $eGFR \geq 60$  do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali zmerno ( $eGFR \geq 30$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ledvično okvaro ni potrebna. Priporočeni odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ni bil določen. Zdravilo Tibsovo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in to skupino bolnikov skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

## *Jetrna okvara*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni potrebna (Child-Pugh razred A). Priporočeni odmerek za bolnike z zmerno in s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) ni bil določen. Zdravilo Tibsovo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno ter s hudo jetrno okvaro in to skupino bolnikov skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

## *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Tibsovo pri otrocih in mladostnikih < 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Tibsovo je za peroralno uporabo.

Tablete se jemljejo enkrat na dan vsak dan ob približno istem času. Bolniki 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet ne smejo uživati hrane (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

Bolnikom je treba svetovati, naj se med zdravljenjem izogibajo uživanju grenivk in pitju grenivkega soka (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba tudi opozoriti, da ne bi pomotoma pogoltnili sušilnega sredstva iz silikagela, ki se nahaja v plastenki s tabletami (glejte poglavje 6.5).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 ali dagibatranom (glejte poglavje 4.5).

Prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT.

Nenadna smrt ali polimorfna ventrikularna aritmija v družinski anamnezi.

Interval QT/QTc > 500 ms ne glede na metodo popravka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sindrom diferenciacije pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo

Po zdravljenju z ivosidenibom so poročali o sindromu diferenciacije (glejte poglavje 4.8). Brez zdravljenja je sindrom diferenciacije lahko življenje ogrožajoč ali smrten (glejte spodaj in poglavje 4.2). Sindrom diferenciacije je povezan s hitro proliferacijo in diferenciacijo mieloidnih celic. Simptomi vključujejo: nevnetno levkocitozo, periferni edem, zvišano telesno temperaturo, dispnejo, plevralni izliv, hipotenzijo, hipoksijo, pljučni edem, pnevmonitis, perikardni izliv, izpuščaj, preobremenitev s tekočino, sindrom tumorske lize in zvišanje kreatinina. Bolniki morajo biti obveščeni o znakih in simptomih sindroma diferenciacije. Treba jim je svetovati, naj se ob pojavu le-teh takoj posvetujejo z zdravnikom ter naj imajo opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi.

Ob sumu na sindrom diferenciacije dajte sistemske kortikosteroide in uvedite hemodinamsko spremljanje do prenehanja simptomov, najmanj pa za 3 dni.

Ob pojavu levkocitoze uvedite zdravljenje s hidroksikarbamidom v skladu s standardi oskrbe ustanove ter levkoferezo, kot je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

Odmerke kortikosteroidov in hidroksikarbamida postopno zmanjšujte šele potem, ko simptomi izginejo. Simptomi diferenciacije se lahko po prehitri ukinitvi zdravljenja s kortikosteroidi in/ali

hidroksikarbamidom znova pojavijo. Prekinite zdravljenje z zdravilom Tibsovo, če hudi znaki/simptomi vztrajajo več kot 48 ur po uvedbi sistemskih kortikosteroidov. Zdravljenje nadaljujte s 500 mg ivosideniba enkrat na dan, ko so znaki/simptomi zmerni ali blagi in po izboljšanju kliničnega stanja bolnika.

#### Podaljšanje intervala QTc

Po zdravljenju z ivosidenibom so poročali o podaljšanju intervala QTc (glejte poglavje 4.8). EKG je treba posneti pred začetkom zdravljenja, vsaj tedensko med prvimi tremi tedni zdravljenja in nato mesečno, če interval QTc ostaja  $\leq 480$  ms (glejte poglavje 4.2). Nepravilnosti je treba obravnavati takoj (glejte poglavje 4.2). V primeru značilne simptomatike je treba posneti EKG, kot je to klinično indicirano. V primeru hudega bruhanja in/ali driske je treba oceniti nepravilnosti serumskih elektrolitov, še zlasti hipokaliemije in magnezija.

Bolnike je treba obvestiti o tveganju za podaljšanje intervala QT, njegovih znakih in simptomih (palpitacije, omotica, sinkopa ali celo srčni zastoj) in jim svetovati da takoj obvestijo zdravnika, če se ti pojavijo.

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, ali zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc in se ji je treba med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo izogniti, kadar koli je to mogoče. Če uporaba drugega ustreznega zdravljenja ni mogoča, je pri zdravljenju bolnikov potrebna previdnost in pozorno spremljanje glede podaljšanja intervala QTc. EKG je treba posneti pred sočasnim dajanjem, tedensko spremljati vsaj 3 tedne in nato kot je klinično indicirano. Če se uporabi zmernih oz. močnih zaviralcev CYP3A4 ne da izogniti, je treba priporočeni odmerek ivosideniba zmanjšati na 250 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Če je za obvladovanje znakov/simptomov sindroma diferenciacije klinično indicirano dajanje furosemida (substrata OAT3), je treba bolnike pozorno spremljati zaradi neravnovesja elektrolitov in podaljšanja intervala QTc.

Bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem oz. elektrolitskimi motnjami je treba med zdravljenjem z ivosidenibom pozorno spremljati z rednim spremljanjem EKG in elektrolitov.

Pri bolnikih, ki razvijejo podaljšanje intervala QTc z znaki ali simptomi življenja ogrožajoče aritmije, je treba zdravljenje z zdravilom Tibsovo dokončno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Ivosidenib je treba pri bolnikih, ki imajo znižane vrednosti albumina oz. imajo majhno telesno maso, uporabljati s previdnostjo.

#### Huda ledvična okvara

Varnost in učinkovitost ivosideniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nista bili dokazani. Zdravilo Tibsovo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in to skupino bolnikov je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Huda jetrna okvara

Varnost in učinkovitost ivosideniba pri bolnikih z zmerno in s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) nista bili dokazani. Zdravilo Tibsovo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno in s hudo jetrno okvaro in to skupino bolnikov je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravilo Tibsovo je treba pri bolnikih z blago jetrno okvaro uporabljati previdno (Child-Pugh razred A) (glejte poglavje 4.8).

## Substrati CYP3A4

Ivosidenib inducira CYP3A4 in lahko zato zmanjša sistemsko izpostavljenost substratom CYP3A4. Če se uporabi itraconazola ali ketokonazola ne da izogniti, je treba bolnike spremljati zaradi izgube protimikotične učinkovitosti (glejte poglavje 4.5).

## Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo opraviti test nosečnosti ter se morajo med zdravljenjem izogibati zanositvi (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi in moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ivosidenib lahko zmanjša sistemske koncentracije hormonskih kontraceptivov, zato je priporočljiva sočasna uporaba pregradne kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

## Laktozna intoleranca

Zdravilo Tibsovo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze se morajo izogibati temu zdravilu.

## Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek drugih zdravil na ivosidenib

#### *Močni induktorji CYP3A4*

Ivosidenib je substrat za CYP3A4. Pričakuje se, da sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) predvidoma zmanjša plazemske koncentracije ivosideniba in je med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Kliničnih študij za oceno farmakokinetike ivosideniba ob prisotnosti induktorja CYP3A4 niso izvedli.

#### *Zmerni ali močni zaviralci CYP3A4*

Pri zdravih posameznikih je dajanje enkratnega odmerka 250 mg ivosideniba in 200 mg itraconazola enkrat dnevno 18 dni povečalo AUC ivosideniba za 169 % (90-% IZ: 145; 195) brez spremembe  $C_{max}$ . Sočasna uporaba zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 poveča plazemske koncentracije ivosideniba. To lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo razmisliti o drugih ustreznih zdravilih, ki niso zmerni ali močni zaviralci CYP3A4, kadar koli je to mogoče. Če drugo ustrezno zdravljenje ni možno, je treba bolnike zdraviti s previdnostjo ter pozorno spremljati glede podaljšanja intervala QTc. Če se uporabi zmernih in močnih zaviralcev CYP3A4 ne da izogniti, je treba priporočeni odmerek ivosideniba zmanjšati na 250 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

- Zmerni zaviralci CYP3A4 vključujejo: aprepitant, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, grenivka in grenivkin sok, izavukonazol, verapamil, atazanavir.
- Močni zaviralci CYP3A4 vključujejo: klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, ritonavir, vorikonazol.

### *Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc*

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc (npr. antiaritmiki, fluorokinoloni, antagonisti receptorja 5-HT<sub>3</sub>, triazolski antimikotiki) lahko poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc in se ji je treba med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo izogniti, kadar koli je to mogoče. Če uporaba drugega ustreznega zdravljenja ni mogoča, je pri zdravljenju bolnikov potrebna previdnost in pozorno spremljanje glede podaljšanja intervala QTc (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Učinek ivosideniba na druga zdravila

#### *Medsebojno delovanje s prenašalci*

Ivosidenib zavira P-gp in lahko inducira P-gp, zato lahko spremeni sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki jih pretežno prenaša P-gp (npr. dabigatran). Sočasna uporaba dabigatrana je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ivosidenib zavira OAT3, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – organic anion-transporting polypeptide 1B1) in organski anionski prenašalni polipeptid 1B3 (OATP1B3). Zato lahko poveča sistemsko izpostavljenost substratom OAT3 ali OATP1B1/1B3. Sočasni uporabi substratov OAT3 (npr. benzilpenicilin, furosemid) ali občutljivih substratov OATP1B1/1B3 (npr. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) se je treba med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo izogniti, kadar koli je to mogoče (glejte poglavje 5.2). Če uporaba drugega ustreznega zdravljenja ni mogoča, je pri zdravljenju bolnikov potrebna previdnost. Če je za obvladovanje znakov/simptomov sindroma diferenciacije klinično indicirano dajanje furosemda, je treba bolnike pozorno spremljati zaradi neravnovesja elektrolitov in podaljšanja intervala QTc.

#### *Indukcija encimov*

#### Encimi citokroma P450 (CYP)

Ivosidenib inducira CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in lahko inducira CYP2C19. Zato lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost substratom teh encimov. Med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo je treba razmisliti o drugih ustreznih zdravilih, ki niso substrati CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ali CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom ali substrati CYP2C19. Če se uporabi teh zdravil ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati zaradi izgube učinkovitosti substratov (glejte poglavje 5.2).

- Substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom vključujejo: alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, atazanavir.
- Substrati CYP2B6 z ozkim terapevtskim indeksom vključujejo: ciklofosfamid, ifosfamid, metadon.
- Substrati CYP2C8 z ozkim terapevtskim indeksom vključujejo: paklitaksel, pioglitazon, repaglinid.
- Substrati CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom vključujejo: fenitoin, varfarin.
- Substrati CYP2C19 vključujejo: omeprazol.

Itrakonazola ali ketokonazola se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Tibsovo zaradi pričakovane izgube antimikotične učinkovitosti.

Ivosidenib lahko zmanjša sistemske koncentracije hormonskih kontraceptivov, zato je še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku priporočljiva sočasna uporaba mehanskih metod kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### Uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)

Ivosidenib lahko inducira uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) in lahko zato zmanjša sistemsko izpostavljenost substratom teh encimov (npr. lamotrigin, raltegravir). Med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo je treba razmisliti o drugih ustreznih zdravilih, ki niso substrati UGT. Če se sočasni uporabi teh zdravil ne da izogniti, je treba bolnike spremljati zaradi izgube učinkovitosti substrata UGT (glejte poglavje 5.2).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo opraviti test nosečnosti ter se morajo med zdravljenjem izogibati zanositvi (glejte poglavje 4.4).

Ženske v rodni dobi in moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ivosidenib lahko zmanjša sistemske koncentracije hormonskih kontraceptivov, zato je priporočljiva sočasna uporaba drugih načinov kontracepcije, na primer pregradne kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi ivosideniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Tibsovo ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnike je treba obvestiti o možnem tveganju za plod, če se zdravilo uporablja med nosečnostjo oz. če bolnica (ali partnerka zdravljenega bolnika) zanosi med zdravljenjem ali v obdobju enega meseca po zadnjem odmerku.

### Dojenje

Ni znano, ali se ivosidenib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih za oceno izločanja ivosideniba in njegovih presnovkov v materino mleko niso bile izvedene. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

### Plodnost

Podatkov o učinku ivosideniba na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih za oceno vpliva ivosideniba na plodnost niso bile izvedene. V 28-dnevni študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opazili neželene učinke na reproduktivnih organih (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh učinkov ni znan.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ivosidenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali ivosidenib, so poročali o utrujenosti in omotici (glejte poglavje 4.8), kar je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Novoodkrita akutna mieloična levkemija v kombinaciji z azacitidinom

#### Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosti neželeni učinki so bili bruhanje (40 %), nevtropenija (31 %), trombocitopenija (28 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (21 %), nespečnost (19 %).

Najbolj pogosta resna neželena učinka sta bila sindrom diferenciacije (8 %) in trombocitopenija (3 %).

Pri bolnikih, zdravljenih z ivosidenibom v kombinaciji z azacitidinom, je bila pogostnost ukinitve ivosideniba zaradi neželenih učinkov 6 %. Neželeni učinki, ki so vodili v ukinitve zdravljenja, so bili podaljšanje QT na elektrokardiogramu (1 %), nespečnost (1 %), nevtropenija (1 %) in trombocitopenija (1 %).

Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 35 %. Najbolj pogosti neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili nevtropenija (24 %), podaljšanje QT na elektrokardiogramu (7 %), trombocitopenija (7 %), levkopenija (4 %) in sindrom diferenciacije (3 %).

Pogostnost zmanjšanja odmerka ivosideniba zaradi neželenih učinkov je bila 19 %. Neželeni učinki, ki so vodili v zmanjšanje odmerka, so bili podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (10 %), nevtropenija (8 %) in trombocitopenija (1 %).

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na študiji AG120-C-009, v katero je bilo vključenih 72 bolnikov z novoodkrita AML, randomiziranih na zdravljenje z ivosidenibom (500 mg na dan) v kombinaciji z azacitidinom. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Tibsovo je bila 8 mesecev (razpon od 0,1 do 40,0 mesecev). Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, pri katerih ima del neželenih učinkov lahko druge vzroke, ki niso ivosidenib, kot so bolezen, druga zdravila ali nepovezani vzroki.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ). V vsaki skupini pogostosti so neželeni učinki predstavljeni v vrstnem redu po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 2 – Neželeni učinki, poročani pri bolnikih z novoodkrita AML, ki so bili zdravljeni z ivosidenibom v kombinaciji z azacitidinom v klinični študiji AG120-C-009 (n = 72)**

| Organski sistem                                       | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                     |
|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | zelo pogosti | sindrom diferenciacije, levkocitoza, trombocitopenija, nevtropenija |
|                                                       | pogosti      | levkopenija                                                         |
| Psihiatrične motnje                                   | zelo pogosti | nespečnost                                                          |
| Bolezni živčevja                                      | zelo pogosti | glavobol, omotica                                                   |
|                                                       | pogosti      | periferna nevropatija                                               |
| Bolezni prebavil                                      | zelo pogosti | bruhanje <sup>1</sup>                                               |
|                                                       | pogosti      | orofaringealna bolečina                                             |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo pogosti | bolečina v okončinah, artralgijska bolečina, bolečina v hrbtu       |
| Preiskave                                             | zelo pogosti | podaljšanje intervala QT                                            |

<sup>1</sup> Skupni izraz vključuje bruhanje in bljuvanje.

#### Predhodno zdravljeni, lokalno napredovali ali metastatski holangiokarcinom

#### Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosti neželeni učinki so bili utrujenost (43 %), navzea (42 %), bolečina v trebuhu (35 %), diareja (35 %), zmanjšan apetit (24 %), ascites (23 %), bruhanje (23 %), anemija (19 %) in izpuščaj (15 %).

Najbolj pogosti resni neželeni učinki so bili ascites (2 %), hiperbilirubinemija (2 %) in holestatična zlatenica (2 %).

Pri bolnikih, zdravljenih z ivosidenibom, je bila pogostnost ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov 2 %. Neželena učinka, ki sta vodila v ukinitve zdravljenja, sta bila ascites (1 %) in hiperbilirubinemija (1 %).

Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 16 %. Najbolj pogosti neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili hiperbilirubinemija (3 %), zvišanje alanin aminotransferaze (3 %), zvišanje aspartat aminotransferaze (3 %), ascites (2 %) in utrujenost (2 %).

Pogostnost zmanjšanja odmerka ivosideniba zaradi neželenih učinkov je bila 4 %. Neželena učinka, ki sta vodila v zmanjšanje odmerka, sta bila podaljšanje QT na elektrokardiogramu (3 %) in periferna nevropatija (1 %).

#### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na študiji AG120-C-005, v katero je bilo vključenih 123 bolnikov s predhodno zdravljenim, lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom, randomiziranih za zdravljenje in zdravljenih s 500 mg ivosideniba enkrat na dan. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Tibsovo je bila 2,8 meseca (razpon od 0,1 do 45,1 meseca; povprečje (standardna deviacija [SD]) 6,7 (8,2) meseca).

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, pri katerih ima delež pojavov neželenih učinkov lahko druge vzroke, ki niso ivosidenib, kot so bolezen, druga zdravila ali nepovezani vzroki.

Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ). V vsaki skupini pogostosti so neželeni učinki predstavljeni v vrstnem redu po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 3 - Neželeni učinki, poročani pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom, ki so bili zdravljeni z ivosidenibom v klinični študiji AG120-C-005 (n = 123)**

| Organski sistem                                 | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema            | zelo pogosti | anemija                                                                                                                           |
| Presnovne in prehranske motnje                  | zelo pogosti | zmanjšan apetit                                                                                                                   |
| Bolezni živčevja                                | zelo pogosti | periferna nevropatija, glavobol                                                                                                   |
| Bolezni prebavil                                | zelo pogosti | ascites, diareja, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu                                                                            |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov           | pogosti      | holestatična zlatenica, hiperbilirubinemija                                                                                       |
| Bolezni kože in podkožja                        | zelo pogosti | izpuščaj <sup>1</sup>                                                                                                             |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | zelo pogosti | utrujenost                                                                                                                        |
|                                                 | pogosti      | padec                                                                                                                             |
| Preiskave                                       | zelo pogosti | zvišanje aspartat aminotransferaze, zvišanje bilirubina v krvi                                                                    |
|                                                 | pogosti      | podaljšanje intervala QT, zvišanje alanin aminotransferaze, zmanjšanje števila belih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov |

<sup>1</sup> Skupni izraz vključuje izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, eritem, makularni izpuščaj, generaliziran eksfoliativni dermatitis, eksantem zaradi zdravil in preobčutljivost na zdravilo.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Sindrom diferenciacije pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

V študiji AG120-C-009 z 72 bolniki z novoodkrita AML, zdravljenimi z zdravilom Tibsovo v kombinaciji z azacitidinom, je pri 14 % bolnikov prišlo do sindroma diferenciacije. Noben bolnik ni prenehal zdravljenja z ivosidenibom zaradi sindroma diferenciacije in pri manjšini bolnikov so bile za obvladovanje znakov/simptomov potrebne prekinitve odmerjanja (3 %). Vseh 10 bolnikov, pri katerih se je pojavil sindrom diferenciacije, je okrevalo po zdravljenju ali po prekinitvi odmerjanja zdravila Tibsovo. Mediana časa do pojava sindroma diferenciacije je bila 20 dni. Sindrom diferenciacije se je v študiji AG120-C-009 pojavil že 3 dni in še do 46 dni po uvedbi zdravljenja s kombinacijo zdravil.

### Podaljšanje intervala QTc (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5)

V študiji AG120-C-009 z 72 bolniki z novoodkrita AML, zdravljenimi z ivosidenibom v kombinaciji z azacitidinom, so pri 21 % bolnikov poročali o podaljšanju intervala QT na elektrokardiogramu; 11 % bolnikov je imelo reakcije 3. ali višje stopnje. Na podlagi analize EKG-jev je bilo ugotovljeno, da je imelo 15 % bolnikov, zdravljenih z ivosidenibom v kombinaciji z azacitidinom in vsaj eno oceno EKG po izhodišču, interval QTc > 500 ms, 24 % pa jih je imelo podaljšanje od izhodišča > 60 ms.

Zaradi podaljšanja intervala QT na elektrokardiogramu je en odstotek (1 %) bolnikov prenehal z zdravljenjem z ivosidenibom, prekinitve zdravljenja je bila potrebna pri 7 % bolnikov, zmanjšanje odmerka pa pri 10 % bolnikov. Mediana časa do nastopa podaljšanja intervala QT pri bolnikih, zdravljenih z ivosidenibom, je bila 29 dni. Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu se je pojavilo že 1 dan in še do 18 mesecev po uvedbi zdravljenja.

V študiji AG120-C-005 z 123 bolniki z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom, zdravljenimi z ivosidenibom v monoterapiji, so pri 10 % bolnikov poročali o podaljšanju intervala QT; 2 % bolnikov je imelo reakcijo 3. ali višje stopnje. Na podlagi analize EKG-jev je bilo ugotovljeno, da sta imela 2 % bolnikov interval QTc > 500 ms, 5 % pa jih je imelo podaljšanje od izhodišča > 60 ms. Zmanjšanje odmerka za obvladovanje znakov/simptomov je bilo potrebno pri 3 % bolnikov. Mediana časa do nastopa podaljšanja intervala QT pri bolnikih, zdravljenih z ivosidenibom v monoterapiji, je bila 28 dni. Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu se je pojavilo že 1 dan in še 23 mesecev po uvedbi zdravljenja.

## Posebne skupine bolnikov

### Jetrna okvara

Varnost in učinkovitost ivosideniba pri bolnikih z zmerno in s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda B in C) nista bili dokazani. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh razred A) so opazili trend povečanja pojavnosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja se toksično delovanje verjetno izrazi kot poslabšanje neželenih učinkov, povezanih z ivosidenibom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno nego (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za preveliko odmerjanje ivosideniba ni na voljo specifičnega antidota.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); zaviralci izocitrat dehidrogenaze (IDH)

ATC oznaka: L01XM02

#### Mehanizem delovanja

Ivosidenib je zaviralec mutiranega encima IDH1. Mutirana oblika IDH1 pretvarja alfa-ketoglutarat ( $\alpha$ -KG) v 2-hidroksiglutarat (2-HG), ki blokira celično diferenciacijo in spodbuja tumorigenozo tako pri hematoloških kot pri nehematoloških malignih boleznih. Mehanizem delovanja ivosideniba pri posameznih indikacijah še ni povsem pojasnjen, razen sposobnosti zaviranja 2-HG in obnavljanja celične diferenciacije.

#### Farmakodinamični učinki

Večkratni odmerki 500 mg ivosideniba na dan so zmanjšali plazemske koncentracije 2-HG pri bolnikih s hematološkimi malignimi boleznimi in holangiokarcinomom z mutirano obliko IDH1 na vrednosti, podobne tistim pri zdravih. V kostnem mozgu bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi je bilo povprečje (% koeficient variacije [% CV]) zmanjšanja v koncentraciji 2-HG 93,1 % (11,1 %), pri biopsiji tumorja bolnikov s holangiokarcinomom pa 82,2 % (32,4 %).

Z uporabo modela koncentracije ivosideniba-QTc na podlagi analize pri 173 bolnikih z AML, ki so prejeli 500 mg ivosideniba enkrat na dan, so napovedali od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc za približno 17,2 ms (90-% IZ: 14,7; 19,7) v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{\max}$ . Na podlagi analize pri 101 bolniku s holangiokarcinomom, ki so prejeli 500 mg ivosideniba na dan, je bilo opaženo od koncentracije odvisno podaljšanje intervala QTc za približno 17,2 ms (90-% IZ: 14,3; 20,2) v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{\max}$  po dnevnem odmerku 500 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Klinična učinkovitost

##### Novoodkrita akutna mieloična levkemija v kombinaciji z azacitidinom

Učinkovitost in varnost zdravila Tibsovo so ovrednotili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (AG120-C-009) pri 146 odraslih bolnikih s predhodno nezdravljeno AML z mutacijo IDH1, ki niso bili primerni za intenzivno indukcijsko kemoterapijo, na podlagi vsaj enega od naslednjih kriterijev: 75 let ali starejši, stanje zmogljivosti 2 po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), huda srčna ali pljučna bolezen, jetrna okvara z bilirubinom > 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, očistek kreatinina < 45 ml/min ali druga sočasna bolezen. Pri vseh udeležencih je bila izvedena analiza genskih mutacij za centralno potrditev mutacije IDH1 iz kostnega mozga in/ali periferne krvi s testom Abbot RealTime™ IDH1. Bolniki so bili randomizirani, da so prejeli ali zdravilo Tibsovo 500 mg ali ustrezen placebo peroralno enkrat na dan z azacitidinom 75 mg/m<sup>2</sup>/dan subkutano ali intravensko 1 teden vsake 4 tedne do konca študije, napredovanja bolezni ali nedopustne toksičnosti.

Mediana starosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Tibsovo, je bila 76 let (razpon: od 58 do 84); 58 % je bilo moških; 21 % je bilo Azijcev, 17 % je bilo belcev, za 61 % ni bilo podatka; in imeli so stanje zmogljivosti po ECOG 0 (19 %), 1 (44 %) oz. 2 (36 %). Petinsedemdeset odstotkov bolnikov je imelo AML diagnosticirano *de novo*. Na splošno je bilo pri bolnikih prisotno ugodno (4 %), srednje (67 %) ali neugodno/drugo (26 %) citogenetsko tveganje, ocenjeno s strani raziskovalcev na podlagi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smernic klinične prakse v onkologiji (2017).

Učinkovitost so ocenili na podlagi primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti preživetja brez dogodkov (EFS – event-free survival), vrednotenega od datuma randomizacije do neuspeha

zdravljenja, ponovitve bolezni po remisiji ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Neuspešno zdravljenje je bilo opredeljeno kot neuspeh pri doseganju popolne remisije (CR – complete remission) do 24. tedna. Celokupno preživetje (OS – overall survival), stopnja CR, stopnja CR + CR z delnim hematološkim okrevanjem (CR + CRh) in objektivna stopnja odziva (ORR – objective response rate) so bili ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti (Preglednica 4 in Slika 1).

**Preglednica 4 – Rezultati o učinkovitosti v kombinaciji z azacitidinom pri bolnikih z novoodkrita AML**

| Opazovani dogodek                            | Ivosidenib<br>(500 mg na dan)<br>+ azacitidin<br>n = 72 | Placebo +<br>azacitidin<br>n = 74 |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Preživetje brez dogodkov, dogodki (%)</b> | 46 (63,9)                                               | 62 (83,8)                         |
| Neuspešno zdravljenje                        | 42 (58,3)                                               | 59 (79,7)                         |
| Ponovitev bolezni                            | 3 (4,2)                                                 | 2 (2,7)                           |
| Smrt                                         | 1 (1,4)                                                 | 1 (1,4)                           |
| Razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (95-% IZ)  | 0,33 (0,16; 0,69)                                       |                                   |
| <b>Dogodki OS (%)</b>                        | 28 (38,9)                                               | 46 (62,2)                         |
| Mediana OS (95-% IZ) meseci                  | 24,0 (11,3; 34,1)                                       | 7,9 (4,1; 11,3)                   |
| Razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (95-% IZ)  | 0,44 (0,27; 0,73)                                       |                                   |
| <b>CR, n (%)</b>                             | 34 (47,2)                                               | 11 (14,9)                         |
| 95-% IZ <sup>2</sup>                         | (35,3; 59,3)                                            | (7,7; 25,0)                       |
| Razmerje obetov <sup>3</sup> (95-% IZ)       | 4,76 (2,15; 10,50)                                      |                                   |
| <b>Stopnja CR + CRh, n (%)</b>               | 38 (52,8)                                               | 13 (17,6)                         |
| 95-% IZ <sup>2</sup>                         | (40,7; 64,7)                                            | (9,7; 28,2)                       |
| Razmerje obetov <sup>3</sup> (95-% IZ)       | 5,01 (2,32; 10,81)                                      |                                   |
| <b>Stopnja CR + CRi, n (%)</b>               | 39 (54,2)                                               | 12 (16,2)                         |
| 95-% IZ <sup>2</sup>                         | (42,0; 66,0)                                            | (8,7; 26,6)                       |
| Razmerje obetov <sup>3</sup> (95-% IZ)       | 5,90 (2,69; 12,97)                                      |                                   |

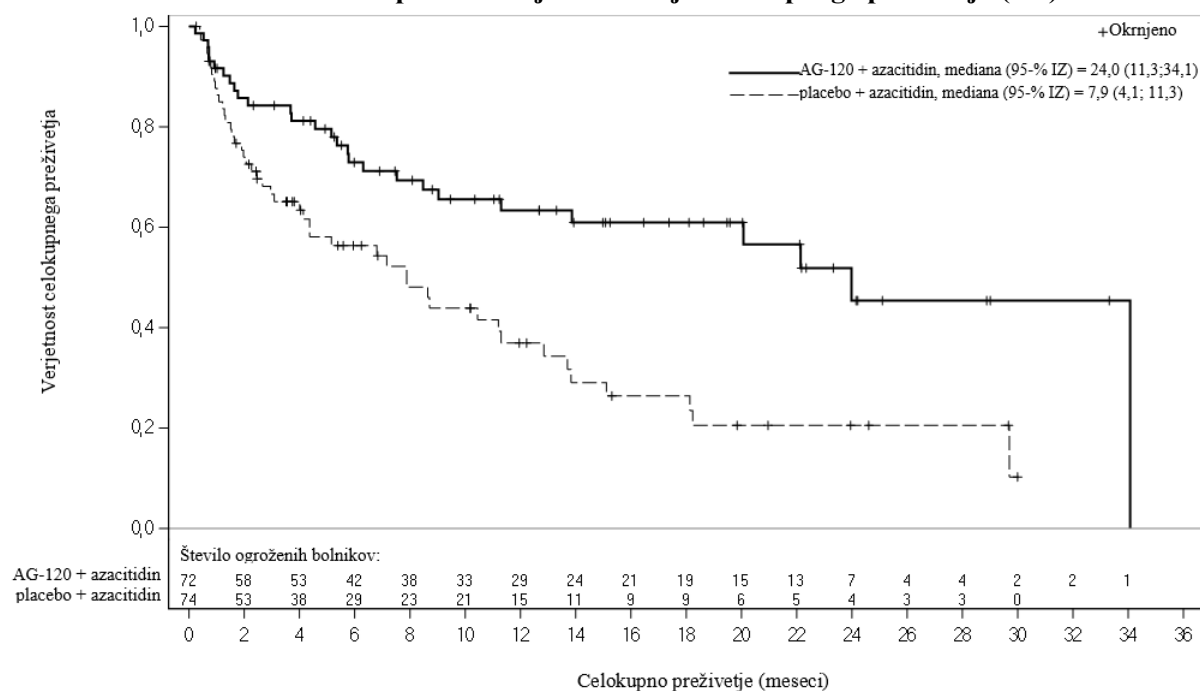
IZ: interval zaupanja; CR = popolna remisija; CRh = popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem; CRi = popolna remisija z nepopolnim hematološkim okrevanjem (CRi - CR with incomplete hematologic recovery); OS = celokupno preživetje; PR = delni odziv (PR - partial response).

<sup>1</sup> Razmerje ogroženosti je ocenjeno z uporabo Coxovega modela sorazmernih ogroženosti, stratificiranega s stratifikacijskima dejavnikoma ob randomizaciji (AML status in geografska regija), s PBO+AZA v imenovalcu.

<sup>2</sup> IZ odstotka je izračunan z metodo Clopper-Pearson (eksaktno binomsko metodo).

<sup>3</sup> Cochran-Mantel-Haenszlova ocena (CMH) za razmerje obetov je bila izračunana s PBO+AZA v imenovalcu.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS)**



AG120 = ivosidenib

Posodobljena analiza OS, izvedena pri 64,2 % (n = 95) dogodkih, je potrdila korist v celokupnem preživetju zdravila Tibsovo v kombinaciji z azacitidinom z mediano OS 29,3 meseca v primerjavi s 7,9 meseca pri placebu (HR = 0,42; 95-% IZ: od 0,27 do 0,65).

#### Predhodno zdravljeni, lokalno napredovali ali metastatski holangiokarcinom

Učinkovitost zdravila Tibsovo so ovrednotili v randomizirani (2:1), multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji 3. faze (AG120-C-005) pri 185 odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom z mutacijo IDH1 R132, pri katerih je bolezen napredovala po vsaj 1, a ne več kot 2 predhodnih shemah zdravljenja, vključno z vsaj eno shemo, ki je vsebovala gemcitabin ali 5-FU, ter s pričakovanim preživetjem  $\geq 3$  mesece.

Bolniki so bili randomizirani na zdravilo Tibsovo 500 mg peroralno enkrat na dan ali ustrezen placebo do napredovanja bolezni ali pojava nedopustne toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na število predhodnih zdravljenj (1 ali 2). Za vključitev primerni bolniki, ki so bili randomizirani na placebo, so po dokumentiranem radiološkem napredovanju bolezni, ki ga je ocenil raziskovalec, lahko prestopili k zdravljenju z zdravilom Tibsovo. Pri vseh udeležencih je bila izvedena analiza genskih mutacij za centralno potrditev mutacije IDH1 iz biopsije tumorskega tkiva s testom Oncomine™ Dx Target Test.

Mediana starost je bila 62 let (razpon: od 33 do 83). Večina bolnikov je bila ženskega spola (63 %), 57 % je bilo belcev in 37 % je imelo stanje zmogljivosti po ECOG 0 (37 %) oz. 1 (62 %). Vsi bolniki so prejeli vsaj 1 predhodno linijo sistemskega zdravljenja in 47 % bolnikov je prejelo dve predhodni liniji. Večina bolnikov je imela intrahepatičen holangiokarcinom (91 %) in 92 % jih je imelo metastatsko bolezen. V obeh krakih je imelo 70 % bolnikov mutacijo R132C, 15 % mutacijo R132L, 12 % mutacijo R132G, 1,6 % mutacijo R132S in 1,1 % mutacijo R132H.

Merilo primarnega izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), določeno s strani neodvisnega radiološkega centra (IRC - Independent Radiology Center) v skladu z Merili za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v 1.1 in opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS). Velik delež bolnikov (70,5 %) v kraku s placebom je po radiološkem napredovanju bolezni, ki ga je ocenil raziskovalec, prestopilo v drug krak in prejelo zdravilo Tibsovo.

Rezultati o učinkovitosti so povzeti v Preglednici 5.

**Preglednica 5 – Rezultati o učinkovitosti pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim holangiokarcinomom**

| Opazovani dogodek                                                            | Ivosidenib<br>(500 mg na dan)         | Placebo         |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po<br/>oceni IRC</b>           | <b>n = 124</b>                        | <b>n = 61</b>   |
| <b>Dogodki, n (%)</b>                                                        | 76 (61)                               | 50 (82)         |
| Napredovanje bolezni                                                         | 64 (52)                               | 44 (72)         |
| Smrt                                                                         | 12 (10)                               | 6 (10)          |
| <b>Mediana PFS, meseci (95-% IZ)</b>                                         | 2,7 (1,6; 4,2)                        | 1,4 (1,4; 1,6)  |
| <b>Razmerje ogroženosti (95-% IZ)<sup>1</sup><br/>p-vrednost<sup>2</sup></b> | 0,37 (0,25; 0,54)<br><0,0001          |                 |
| <b>Stopnja PFS (%)<sup>3</sup></b>                                           |                                       |                 |
| 6 mesecev                                                                    | 32,0                                  | NE              |
| 12 mesecev                                                                   | 21,9                                  | NE              |
|                                                                              | <b>Ivosidenib<br/>(500 mg na dan)</b> | <b>Placebo</b>  |
| <b>Celokupno preživetje<sup>4</sup></b>                                      | <b>n = 126</b>                        | <b>n = 61</b>   |
| <b>Smrti, n (%)</b>                                                          | 100 (79)                              | 50 (82)         |
| <b>Mediana OS (meseci, 95-% IZ)</b>                                          | 10,3 (7,8; 12,4)                      | 7,5 (4,8; 11,1) |
| <b>Razmerje ogroženosti (95-% IZ)<sup>1</sup><br/>p-vrednost<sup>2</sup></b> | 0,79 (0,56; 1,12)<br>0,093            |                 |

IRC: neodvisni radiološki center; IZ: interval zaupanja; NE = ocena ni mogoča (not estimable).

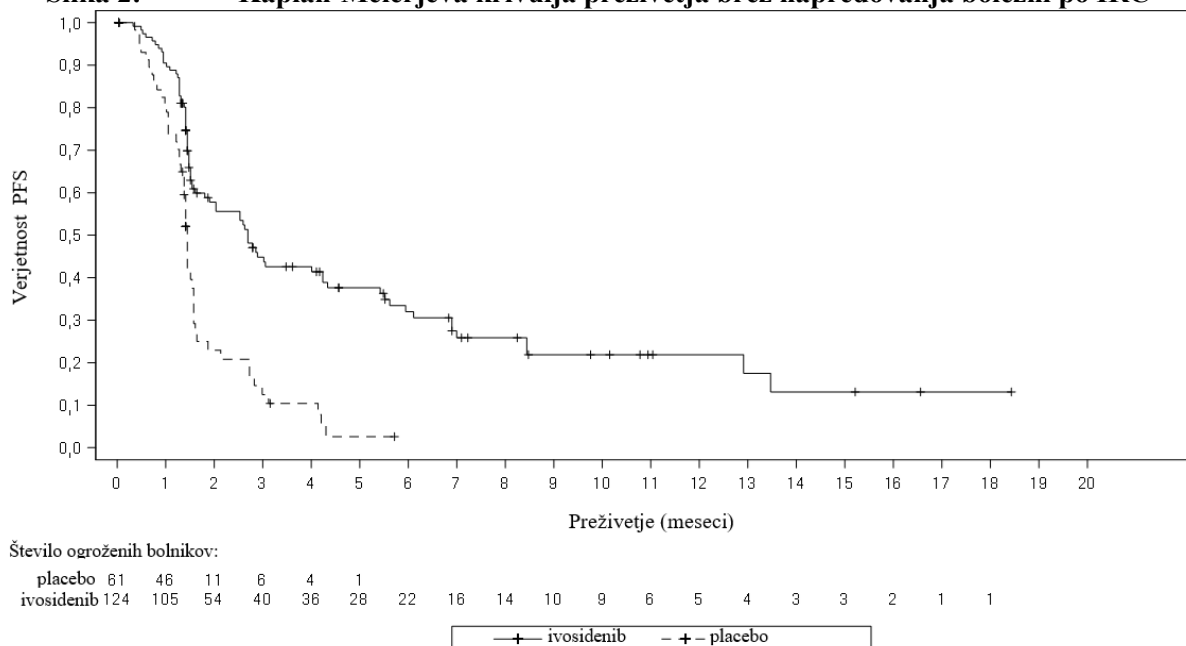
<sup>1</sup> Razmerje ogroženosti je izračunano s stratificiranim regresijskim Cox modelom. Stratifikacijski dejavnik je število predhodnih linij zdravljenja ob randomizaciji.

<sup>2</sup> p-vrednost je izračunana na osnovi enostranskega stratificiranega testa log-rank brez prilagoditve zaradi prestopa na ivosidenib. Stratifikacijski dejavnik je število predhodnih linij zdravljenja ob randomizaciji.

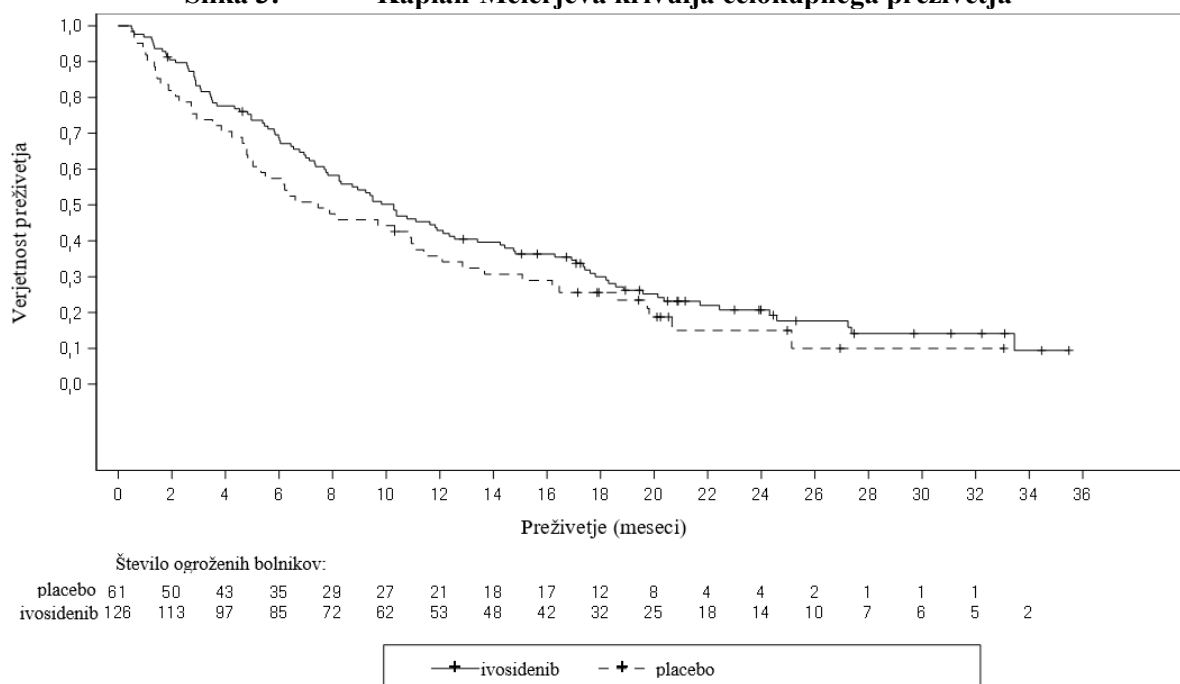
<sup>3</sup> Na podlagi ocene po Kaplan-Meierju. Nihče od bolnikov, randomiziranih na placebo, ni dosegel PFS daljši od 6 mesecev.

<sup>4</sup> Rezultati OS temeljijo na končni analizi OS (na podlagi 150 smrti; zaključek zbiranja podatkov: 31. maj 2020), ki je bila opravljena 16 mesecev po končni analizi PFS (zaključek zbiranja podatkov: 31. januar 2019).

**Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po IRC**



**Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja**



### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tibsovo za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju akutne mieloične levkemije in pri zdravljenju vseh stanj, vključenih v kategorijo malignih novotvorb (z izjemo tumorjev centralnega živčnega sistema, novotvorb hematopoetskega in limfatičnega tkiva), in pri zdravljenju malignih novotvorb centralnega živčnega sistema (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Skupno 10 kliničnih študij je prispevalo k opredelitvi klinične farmakologije ivosideniba. Pet študij je bilo izvedenih pri zdravih osebah in 3 študije pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi,

vključno z 2 študijama pri bolnikih s holangiokarcinomom. Dve študiji sta bili izvedeni pri bolnikih z novoodkrito AML, ki so prejeli ivosidenib v kombinaciji z azacitidinom. Farmakokinetični opazovani parametri so bili ocenjeni v plazmi in urinu. Farmakodinamični opazovani parametri so bili ocenjeni v plazmi, urinu, biopsiji tumorja in kostnem mozgu (samo v študijah pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi).

Farmakokinetika 500 mg ivosideniba v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih z novoodkrito AML in pri bolnikih s holangiokarcinomom primerljiva.

### Absorpcija

Pri novoodkritih bolnikih z AML, zdravljenih s kombinacijo ivosideniba in azacitidina, in pri bolnikih s holangiokarcinomom je bila mediana časa do  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg približno 2 uri.

Pri bolnikih z novoodkrito AML, zdravljenih s kombinacijo ivosideniba (dnevni odmerek 500 mg) in azacitidina, sta bila povprečni  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 6145 ng/ml (CV%: 34) in povprečni AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 106 326 ng·h/ml (CV%: 41).

Pri bolnikih s holangiokarcinomom je bil povprečni  $C_{max}$  po enkratnem odmerku 500 mg 4060 ng/ml (CV%: 45), pri stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 500 mg na dan pa 4799 ng/ml (CV%: 33). AUC je bil 86 382 ng·h/ml (CV%: 34).

Pri odmerjanju 500 mg ivosideniba na dan v obdobju enega meseca sta bili stopnji akumulacije približno 1,6 za AUC in 1,2 za  $C_{max}$  pri bolnikih z novoodkrito AML, zdravljenih s kombinacijo ivosideniba in azacitidina, in približno 1,5 za AUC in 1,2 za  $C_{max}$  pri bolnikih s holangiokarcinomom. Pri odmerjanju enkrat na dan so koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v 14 dneh.

Po dajanju enkratnega odmerka ivosideniba skupaj z obrokom z veliko maščobami (približno od 900 do 1000 kalorij, od 56 % do 60 % maščob) je bilo pri zdravih osebah opaženo pomembno povečanje vrednosti  $C_{max}$  (za približno 98 %; 90-% IZ: 79; 119) in AUC<sub>inf</sub> (za približno 25 %) (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je pri bolnikih z novoodkrito AML, zdravljenih s kombinacijo ivosideniba in azacitidina, povprečni navidezni volumen porazdelitve ivosideniba v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_c/F$ ) 3,20 l/kg (CV%: 47,8), pri bolnikih s holangiokarcinomom, zdravljenih z ivosidenibom v monoterapiji, pa 2,97 l/kg (CV%: 25,9).

### Biotransformacija

Pri zdravih osebah je bil ivosidenib prevladujoča komponenta (> 92 %) celotne radioaktivnosti v plazmi. Primarno se presnavlja po poteh oksidacije, ki jo večinoma posreduje CYP3A4, z manjšima prispevkoma N-dealkiliranja in hidrolize.

Ivosidenib inducira CYP3A4 (vključno s svojo lastno presnovo), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in lahko inducira CYP2C19 ter UGT. Zato lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost substratom teh encimov (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6).

Ivosidenib zavira P-gp *in vitro* ter lahko inducira P-gp, zato lahko spremeni sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki se pretežno prenašajo s P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Podatki *in vitro* nakazujejo, da ivosidenib lahko zavira OAT3, OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih koncentracijah ter lahko zato poveča sistemsko izpostavljenost substratom OAT3, OATP1B1 ali OATP1B3 (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Pri bolnikih z novoodkrito AML, zdravljenih s kombinacijo ivosideniba in azacitidina, je bil povprečni navidezni očistek ivosideniba v stanju dinamičnega ravnovesja 4,6 l/h (35 %) s povprečnim končnim razpolovnim časom 98 h (42 %).

Pri bolnikih s holangiokarcinomom je bil povprečni navidezni očistek ivosideniba v stanju dinamičnega ravnovesja 6,1 l/h (31 %) s povprečnim končnim razpolovnim časom 129 h (102 %).

Pri zdravih osebah je bilo v blatu najdenega 77 % enkratnega peroralnega odmerka ivosideniba, od tega je bilo 67 % nespremenjenega. Približno 17 % enkratnega peroralnega odmerka je bilo najdenega v urinu, od tega je bilo 10 % nespremenjenega.

#### Linearnost/nelinearnost

Vrednosti AUC in  $C_{max}$  ivosideniba sta se povečevali manj kot sorazmerno z odmerkom od 200 mg do 1200 mg enkrat na dan (od 0,4 do 2,4-kratnik priporočenega odmerka).

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši

Pri starejših bolnikih do 84 let klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ivosideniba glede na starost niso opazili. Farmakokinetika ivosideniba pri bolnikih starih 85 let ali starejših ni poznana (glejte poglavje 4.2).

##### Ledvična okvara

Klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ivosideniba pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ( $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niso opazili. Farmakokinetika ivosideniba ni poznana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ter bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.2).

##### Jetrna okvara

Glede na klasifikacijo NCI pri bolnikih z blago jetrno okvaro niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ivosideniba. Pri bolnikih z novoodkrito AML in holangiokarcinomom z zmerno in hudo jetrno okvaro farmakokinetika ivosideniba ni znana (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z jetrno okvaro, stratificiranih glede na Child-Pughovo klasifikacijo, ni na voljo.

##### Drugo

Klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ivosideniba glede na spol, raso, telesno maso ali stanje zmogljivosti po ECOG niso opazili.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Farmakološke študije varnosti

V predkliničnih študijah *in vitro* ter *in vivo* so dokazali, da lahko ivosidenib podaljša interval QT pri klinično pomembnih vrednostih v plazmi.

#### Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V študijah na živalih je ivosidenib pri klinično pomembni izpostavljenosti povzročil hematološke nepravilnosti (hipocelularnost kostnega mozga, izgubo limfatičnega tkiva, zmanjšano maso eritrocitov ob ekstramedularni hematopoezi v vranici), motnje ščitnice (hipertrofija/hiperplazija folikularnih celic

pri podganah), jetrno toksičnost (zvišane aminotransferaze, povečana masa, hepatocelularna hipertrofija in nekroza pri podganah ter hepatocelularna hipertrofija, povezana s povečanjem mase pri opicah) in motnje ledvic (tubularna vakuolizacija in nekroza pri podganah). Škodljivi učinki, opaženi na hematološkem, gastrointestinalnem sistemu in ledvicah, so bili reverzibilni, medtem ko so bili škodljivi učinki, opaženi na jetrih, vranici in ščitnici, še vedno prisotni ob koncu obdobja okrevanja.

#### Genotoksičnost in kancerogenost

V običajnih raziskavah genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* ivosidenib ni bil mutagen ali klastogen. Študije kancerogenosti z ivosidenibom niso bile izvedene.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Študije plodnosti z ivosidenibom niso bile izvedene. V 28-dnevni študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah so opazili atrofijo maternice pri samicah pri odmerkih, ki jih niso prenašale in so bili približno 1,7-krat večji od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC); ta je bila reverzibilna po 14-dnevem obdobju okrevanja. Degeneracijo testisov so opazili pri samcih pri odmerkih, ki jih niso prenašali in so bili približno 1,2-krat večji od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC) pri živalih, ki so bile prezgodaj evtanazirane.

V študijah razvoja zarodka in ploda na podganah je prišlo do manjše telesne mase ploda in zapoznele okostenitve okostja v odsotnosti toksičnosti za mater. Pri kuncih so opazili toksičnost za mater, spontane splave, zmanjšano telesno maso plodov, povečano izgubo po ugneždenju, zapozneno osifikacijo skeleta in spremembe v visceralnem razvoju (majhna vranica). Študije na živalih kažejo, da ivosidenib prehaja skozi placento in se nahaja v plazmi ploda. Pri podganah in kuncih so bile ravni brez neželenih učinkov za razvoj zarodka ali ploda 0,4-kratnik oziroma 1,4-kratnik klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
hipromeloza acetat sukcinat  
silicijev dioksid, koloidni brezvodni  
magnezijev stearat  
natrijev lavrilsulfat (E487)

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
triacetin  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko in z indukcijsko zavarjenim tesnilom, prevlečenim s polietilenom (PE). Ena plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet in sušilno sredstvo s silikagelom v HDPE vsebniku.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1728/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. maj 2023

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh poznejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvi PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Tibsovo na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen bolnikom z AML, ki jim je bilo predpisano zdravilo Tibsovo, da zagotovi dodatne informacije glede pomembnega ugotovljenega tveganja sindroma diferenciacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Tibsovo na trgu, vsem bolnikom, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Tibsovo, zagotoviti naslednji paket izobraževalnega gradiva:

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika:

- Navodilo za uporabo
- Opozorilna kartica za bolnika:
  - Informacija za bolnike z AML, da zdravljenje z zdravilom Tibsovo lahko povzroči sindrom diferenciacije.
  - Opis znakov ali simptomov varnostnega tveganja in kdaj poiskati zdravniško oskrbo, če obstaja sum na sindrom diferenciacije.
  - Opozorilno sporočilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli obravnavajo bolnika vključno s primeri nujnega zdravljenja, da bolnik jemlje zdravilo Tibsovo.
  - Kontaktni podatki lečečega zdravnika, ki je predpisal zdravilo Tibsovo.
  - Bolnik jo mora imeti vedno pri sebi in jo pokazati vsem zdravstvenim delavcem.

Opozorilna kartica za bolnika bo vključena v ovojnino, njena vsebina pa je dogovorjena v okviru označevanja (Priloga III).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete  
ivosidenib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1728/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tibsovo 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete  
ivosidenib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ivosideniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

tableta

60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Les Laboratoires Servier

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1728/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA – AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

**Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete  
ivosidenib**

**Informacije za bolnike, ki se zdravijo zaradi akutne mieloične levkemije**

**Ta opozorilna kartica vsebuje pomembne informacije za vas in zdravstvene delavce o zdravilu Tibsovo.**

- Kartico imejte vedno pri sebi.
- Obvestite katerega koli zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, da jemljete zdravilo Tibsovo.
- Če opazite katerega koli od spodaj navedenih simptomov, se takoj obrnite na zdravstvenega delavca in mu pokažite to kartico.
- Prepričajte se, da uporabljate zadnjo različico kartice. To je tista, ki jo prejmete z zadnjo škatlico tablet.

### **O vašem zdravljenju**

- Zdravilo Tibsovo se uporablja za zdravljenje odraslih z akutno mieloično levkemijo (AML) in se uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje raka, ki se imenuje »azacitidin«.
- Zdravilo se uporablja samo pri tistih bolnikih, ki imajo AML, povezano s spremembo (mutacijo) beljakovine IDH1.
- Zdravilo Tibsovo lahko povzroči **resne neželene učinke**, vključno z resnim stanjem, ki se imenuje **sindrom diferenciacije**.
- Sindrom diferenciacije je lahko življenje ogrožajoč, če se ne zdravi.
- Sindrom diferenciacije se je pri bolnikih z AML pojavil v prvih 46 dnevih po začetku zdravljenja.

Če imate katerega koli od naslednjih **simptomov** sindroma diferenciacije, **poiščite nujno medicinsko pomoč**:

- zvišana telesna temperatura
- kašelj
- težave z dihanjem
- izpuščaj
- zmanjšano uriniranje
- omotica ali vrtoglavica
- hitro povečanje telesne mase
- otekanje rok ali nog

**Za dodatne informacije glejte Navodilo za uporabo.**

### **Informacije za zdravstvene delavce**

- Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tibsovo, se je pojavil sindrom diferenciacije, ki je lahko življenje ogrožajoč ali smrten, če se ga ne zdravi.
- Sindrom diferenciacije se je pri bolnikih z AML pojavil v prvih 46 dnevih po začetku zdravljenja.
- Sindrom diferenciacije je povezan s hitro proliferacijo in diferenciacijo celic mieloične vrste. Simptomi vključujejo:

nevnetno levkocitozo, periferni edem, zvišano telesno temperaturo, dispnejo, plevralni izliv, hipotenzijo, hipoksijo, pljučni edem, pnevmonitis, perikardni izliv, izpuščaj, preobremenitev s tekočino, sindrom tumorske lize in zvišanje kreatinina.

- Ob sumu na sindrom diferenciacije dajte sistemske kortikosteroide in uvedite hemodinamsko spremljanje do prenehanja simptomov, najmanj pa za 3 dni.

**Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

**Prosimo izpolnite**

Ime bolnika: \_\_\_\_\_

Datum rojstva: \_\_\_\_\_

Začetek jemanja zdravila Tibsovo in odmerek: \_\_\_\_\_

Predpisovalec/Kontakt nujne pomoči bolnišnice: \_\_\_\_\_

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Tibsovo 250 mg filmsko obložene tablete ivosidenib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Tibsovo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tibsovo
3. Kako jemati zdravilo Tibsovo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tibsovo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Tibsovo in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Tibsovo**

Zdravilo Tibsovo vsebuje učinkovino ivosidenib. To je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje določenih vrst raka, ki imajo prisoten mutiran (spremenjen) gen, ki tvori beljakovino, imenovano IDH1. Ta ima pomembno vlogo pri ustvarjanju energije za celice. Ko je gen IDH1 mutiran, je beljakovina IDH1 spremenjena in deluje neustrezno, kar vodi v spremembe v celici, ki lahko povzročijo razvoj raka. Zdravilo Tibsovo blokira mutirano obliko beljakovine IDH1 in pomaga upočasniti ali ustaviti rast raka.

#### **Za kaj uporabljamo zdravilo Tibsovo**

Zdravilo Tibsovo se uporablja za zdravljenje odraslih z:

- Akutno mieloično levkemijo (AML). Zdravilo Tibsovo se pri bolnikih z AML uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje raka, ki se imenuje »azacitidin«.
- Rakom žolčnih vodov (znanim tudi kot »holangiokarcinom«). Zdravilo Tibsovo se kot samostojno zdravilo uporablja pri bolnikih, pri katerih se je rak žolčnih vodov razširil na druge dele telesa in ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim zdravilom.

Zdravilo Tibsovo se uporablja samo pri tistih bolnikih, ki imajo AML ali raka žolčnih vodov, povezana s spremembo (mutacijo) beljakovine IDH1.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tibsovo**

Zdravnik bo pred odločitvijo, ali je to zdravilo primerno za vaše zdravljenje, izvedel testiranje, da bo preveril, ali imate mutacijo beljakovine IDH1.

### Ne jemljite zdravila Tibsovo

- če ste **alergični** na **ivosidenib** ali katero koli **sestavino** tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če že jemljete zdravila, kot je dabigatran (zdravilo za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov), šentjanževka (pripravek rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in anksioznosti), rifampicin (zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb) ali določena zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin);
- če imate prirojeno težavo s srcem, ki se imenuje »prirojeni sindrom podaljšanega intervala QTc«;
- če imate v družinski zdravstveni zgodovini nenadno smrt oz. nepravilen ali nereden srčni utrip v srčnih prekatih;
- če imate hude nepravilnosti električne aktivnosti srca z vplivom na srčni ritem, ki se imenuje »podaljšan interval QTc«.

Če velja za vas kar koli od zgoraj navedenega, ne smete jemati zdravila Tibsovo. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sindrom diferenciacije pri bolnikih z AML:

Zdravilo Tibsovo lahko pri bolnikih z AML povzroči resno stanje imenovano **sindrom diferenciacije**. To je stanje, ki prizadene krvne celice in je lahko življenje ogrožajoče, če se ne zdravi.

Če imate po jemanju zdravila Tibsovo katerega koli od naslednjih simptomov, **poiščite nujno medicinsko pomoč**:

- zvišana telesna temperatura,
- kašelj,
- težave z dihanjem,
- izpuščaj,
- zmanjšano uriniranje,
- omotica ali vrtoglavica,
- hitro povečanje telesne mase,
- otekanje rok ali nog.

To so lahko znaki sindroma diferenciacije.

Pakiranje vključuje opozorilno kartico za bolnika, ki jo imejte vedno pri sebi. Za vas in zdravstvene delavce vsebuje pomembne informacije, kako ravnati, če se pojavi kateri koli od simptomov sindroma diferenciacije (glejte poglavje 4).

#### Podaljšanje intervala QTc:

Zdravilo Tibsovo lahko povzroči resno stanje imenovano **podaljšanje intervala QTc**, ki lahko povzroči neredne utripe srca in življenje ogrožajoče aritmije (nepravilno električno aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem). Zdravnik mora preverjati električno aktivnost vašega srca pred in med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo (glejte »Redne preiskave«).

Če po jemanju zdravila Tibsovo čutite omotico, vrtoglavico, palpitacije ali omedlevico (glejte poglavje 4), **poiščite nujno medicinsko pomoč**.

Zdravniku povejte, da se zdravite z zdravilom Tibsovo, preden vam uvede kakršno koli novo zdravilo, saj lahko slednje poveča tveganje za nepravilen srčni ritem.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, vam bo zdravnik morda predpisal druga zdravila za njihovo zdravljenje in vam morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Tibsovo za določen čas ali ga povsem prenehate jemati.

**Pred začetkom jemanja** zdravila Tibsovo se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate **težave s srcem** ali imate **težave z motnjami ravni elektrolitov** (kot so natrij, kalij, kalcij ali magnezij);
- jemljete **določena zdravila, ki lahko vplivajo na srce** (npr. tista za preprečevanje aritmij, imenovana antiaritmiki, nekateri antibiotiki, nekatera protiglivična zdravila in tista, ki se uporabljajo pri preprečevanju navzee in bruhanja, glejte »Druga zdravila in zdravilo Tibsovo«);
- imate težave z ledvicami;
- imate težave z jetri.

### **Redne preiskave**

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo vas bo zdravnik skrbno spremljal. Redno boste morali opravljati elektrokardiograme (EKG: posnetek električne aktivnosti srca), s katerimi bodo spremljali vaš srčni utrip. Preiskavo EKG vam bodo izvedli pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo, enkrat na teden prve tri tedne zdravljenja in nato enkrat na mesec. Dodatne preiskave EKG bodo izvedene, kot bo naročil vaš zdravnik. Če boste začeli jemati določena zdravila, ki lahko vplivajo na srce, boste opravili preiskavo EKG pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z novim zdravilom, kot bo to potrebno.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo in nato redno med zdravljenjem boste opravili tudi preiskave krvi.

Po potrebi bo zdravnik lahko zmanjšal odmerek zdravila Tibsovo, zdravljenje začasno prekinil ali ga povsem ustavil.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila **ne smete** dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker o njegovi uporabi pri teh starostnih skupinah ni podatkov.

### **Druga zdravila in zdravilo Tibsovo**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Ta lahko namreč zmanjšajo učinkovitost delovanja zdravila Tibsovo ali povečajo tveganje za neželene učinke ali pa lahko zdravilo Tibsovo vpliva na njihov način delovanja.

Še posebej morate **zdravniku povedati**, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, da se lahko odloči, ali bo potrebna sprememba vašega zdravljenja:

- **antibiotike** za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. eritromicin, klaritromicin, benzilpenicilin, ciprofloksacin, levofloksacin);
- **varfarin** (za preprečevanje krvnih strdkov);
- **zdravila za zdravljenje glivičnih okužb** (npr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, izavukonazol, posakonazol, vorikonazol);
- **zdravila, ki vplivajo na srčni utrip**, znani kot antiaritmiki (npr. diltiazem, verapamil, kinidin);
- **zdravila, ki preprečujejo navzeo in bruhanje**, znani kot antiemetiki (npr. aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **zdravila, ki se uporabljajo po presaditvi organov**, imenovani imunosupresivi (npr. ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus);
- **zdravila za zdravljenje HIV** (npr. raltegravir, ritonavir, atazanavir);
- **alfentanil** (za anestezijo pri operativnih posegih);
- **fentanil** (za zdravljenje hude bolečine);
- **pimozid** (za zdravljenje shizofrenije);
- **zdravila za zdravljenje raka** (npr. ciklofosfamid, ifosfamid, paklitaksel);
- **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od morfina ali heroina oz. hude bolečine);
- **zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2** (npr. pioglitazon, repaglinid);
- **omeprazol** (za zdravljenje želodčnih razjed in refluksa želodčne kisline);
- **furosemid** (uporablja se pri nabiranju tekočine, znanem kot edem);
- **zdravila za zdravljenje povišanega holesterola**, znana kot statini (npr. atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin).
- **lamotrigin** (za zdravljenje epilepsije).

### **Zdravilo Tibsovo skupaj s hrano in pijačo**

Med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo **ne** uživajte grenivk ali soka grenivke, ker lahko vpliva na delovanje tega zdravila.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Uporaba zdravila Tibsovo ni priporočljiva med nosečnostjo, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tibsovo narediti test nosečnosti in se med zdravljenjem izogibati zanositvi.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med jemanjem zdravila Tibsovo zanosite.

### Kontracepcija

Zdravila Tibsovo se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Ženske, ki lahko zanosijo, ali moški, katerih partnerice bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije, da se izognejo nosečnosti.

Zdravilo lahko prepreči ustrezno delovanje hormonskih kontraceptivov. Če vi ali vaš partner uporabljata hormonsko kontracepcijo (npr. tablete za preprečevanje nosečnosti ali kontracepcijske obliže ali implantate), morata **uporabiti tudi pregradno zaščito** (npr. kondome ali diafragmo), da se izogneta nosečnosti. Z zdravnikom ali medicinsko sestro se posvetujte glede metode kontracepcije, ki je primerna za vas.

### Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Tibsovo prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Tibsovo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku **ne** dojite svojega dojenčka.

### Plodnost

Ni znano, ali zdravilo Tibsovo vpliva na plodnost. Če ste med jemanjem zdravila Tibsovo zaskrbljeni glede plodnosti, se posvetujte z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost vožnje ali uporabo orodij oz. strojev. Če se ne počutite dobro po jemanju zdravila Tibsovo, ne vozite ali uporabljajte orodij oz. strojev, dokler se ne počutite spet dobro.

### **Zdravilo Tibsovo vsebuje laktozo in natrij**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Tibsovo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Priporočeni odmerek je **2 tableti** (500 mg ivosideniba), ki ga je treba vzeti enkrat na dan približno **vsak dan ob istem času**.

Če **jemljete nekatera druga zdravila** ali da boste **lažje prenašali določene možne neželene učinke**, vam bo zdravnik morda naročil, da jemljete **1 tableto** (250 mg ivosideniba).

- Tablete vzemite **brez hrane**. Ne jejte ničesar **2 uri pred** in še **1 uro po** jemanju tablet.

- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- **Sušilnega sredstva**, ki se nahaja v plastenki, **ne smete** pogoltniti. Sušilno sredstvo je namenjeno zaščiti tablet pred vlago (glejte poglavje 5 in poglavje 6).
- Če bruhate, potem ko vzamete običajni odmerek, **ne** vzemite dodatnih tablet. Naslednji odmerek vzemite kot običajno naslednji dan.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tibsovo, kot bi smeli**

Če pomotoma vzamete več tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik, **poiščite nujno medicinsko pomoč** in plastenko zdravila vzemite s seboj.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Tibsovo**

Če ste pozabili vzeti odmerek ali če odmerka ne vzamete ob običajnem času, vzemite tablete, takoj ko je mogoče, razen če sledi naslednji odmerek prej kot v 12 urah. **Ne** vzemite dveh odmerkov znotraj 12 ur. Naslednji odmerek vzemite kot običajno naslednji dan.

#### **Kako dolgo jemati zdravilo Tibsovo**

Zdravilo morate jemati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehate z jemanjem zdravila. **Ne** prenehajte jemati tablet, ne da bi se prej o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Resni neželeni učinki**

**Poiščite nujno medicinsko pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov.** Simptomi, navedeni spodaj, se lahko pojavijo zaradi dveh resnih stanj, znanih kot **sindrom diferenciacije oz. podaljšanje intervala QTc**, ki sta obe lahko življenje ogrožajoči:

##### **- Sindrom diferenciacije**

Če imate katerega koli od naslednjih simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom:

- zvišana telesna temperatura,
- kašelj,
- težave z dihanjem,
- izpuščaji,
- zmanjšano uriniranje,
- omotica ali vrtoglavica,
- hitro povečanje telesne mase,
- otekanje rok ali nog.

Nekateri ali vsi od teh simptomov so lahko znaki stanja, ki se imenuje sindrom diferenciacije (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Sindrom diferenciacije se je pri bolnikih z AML pojavil v prvih 46 dneh po začetku zdravljenja z zdravilom Tibsovo.

##### **- Težave s srčnim ritmom (podaljšanje intervala QTc)**

Če imate spremembe srčnega utripa ali čutite omotico, vrtoglavico ali omedlevico, se takoj posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki težave s srcem, ki se imenuje podaljšanje intervala QT (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

#### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

## **Za bolnike z AML**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje,
- nevtropenija (nizke vrednosti nevtrofilcev, tipa belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam),
- trombocitopenija (nizke vrednosti krvnih ploščic, kar lahko vodi v krvavitve in modrice),
- levkocitoza (visoke vrednosti belih krvnih celic),
- nespečnost (težave s spanjem),
- bolečine v okončinah, bolečine v sklepih,
- glavobol,
- omotica,
- bolečina v hrbtu.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- bolečina v ustih ali žrelu,
- periferna nevropatija (poškodba živcev v rokah in nogah, ki povzroča bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in mravljinčenje),
- levkopenija (nizke vrednosti belih krvnih celic).

## **Za bolnike z rakom žolčnih vodov**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- utrujenost,
- navzea,
- bolečina v trebuhu,
- driska,
- zmanjšan apetit,
- ascites (nabiranje tekočine v trebušni votlini),
- bruhanje,
- anemija (zmanjšano število rdečih krvnih celic),
- glavobol,
- spremembe v testih delovanja jeter (zvišanje aspartat aminotransferaze),
- periferna nevropatija (poškodba živcev v rokah in nogah, ki povzroča bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in mravljinčenje),
- izpuščaji,
- zvišane vrednosti bilirubina v krvi (razpadnega produkta rdečih krvnih celic), kar lahko povzroči porumenelost kože in oči.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov):

- znižanje števila belih krvnih celic,
- znižanje števila trombocitov,
- spremembe v testih delovanja jeter (zvišanje alanin aminotransferaze),
- padci,
- hiperbilirubinemija (visoke vrednosti bilirubina v krvi),
- holestatska zlatenica (nabiranje žolča, kar povzroči porumenelost kože in oči).

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Tibsovo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Sušilno sredstvo shranjujte znotraj plastenke (glejte poglavje 6).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Tibsovo**

- Učinkovina je ivosidenib. Ena tableta vsebuje 250 miligramov ivosideniba.
- Druge sestavine so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, natrijev lavrilsulfat (E487), hipromeloza, titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat, triacetin in indigotin (E132) (glejte poglavje 2 'Zdravilo Tibsovo vsebuje laktozo in natrij').

### **Izgled zdravila Tibsovo in vsebina pakiranja**

- Filmsko obložene tablete so modre, ovalne tablete z vtisnjeno oznako 'IVO' na eni strani in '250' na drugi strani.
- Zdravilo Tibsovo je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 60 filmsko obloženih tablet in sušilno sredstvo. Platenke so pakirane v kartonske škatle; vsaka škatla vsebuje 1 platenko.

### **Imetnik dovoljenja za promet**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Francija

### **Proizvajalec**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel.: +36 1 238 7799

#### **Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf.: +45 36 44 22 60

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: + 372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel:+421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel: +46 (0)8 522 508 00

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.