

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tibsovo 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg ivosideniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9,5 mg laktoze u obliku laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Plave, ovalne, filmom obložene tablete duljine približno 18 mm, s utisnutom oznakom „IVO“ s jedne strane i „250“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tibsovo je u kombinaciji s azacitidinom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) i mutacijom R132 u genu za izocitrat dehidrogenazu-1 (IDH1) koji nisu pogodni za standardnu indukcijsku kemoterapiju (vidjeti dio 5.1).

Tibsovo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom i mutacijom R132 gena IDH1 koji su prethodno primili najmanje jednu liniju sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji imaju iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Prije uvođenja lijeka Tibsovo bolesnicima se odgovarajućim dijagnostičkim testom mora potvrditi mutacija R132 gena IDH1.

Doziranje

Akutna mijeloična leukemija

Preporučena doza je 500 mg ivosideniba (2 tablete od 250 mg) peroralno jedanput na dan.

Ivosidenib treba početi primjenjivati 1. dana 1. ciklusa u kombinaciji s azacitidinom u dozi od 75 mg/m² tjelesne površine (intravenski ili supkutano) jedanput na dan od 1. do 7. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Početna doza za prvi ciklus liječenja azacitidinom treba iznositi 100% doze. Preporučuje se bolesnike liječiti u najmanje 6 ciklusa. Za doziranje i način primjene azacitidina, vidjeti cjelovite informacije o lijeku za azacitidin.

Liječenje treba nastaviti sve do progresije bolesti ili do trenutka kad ga bolesnik više ne podnosi.

Kolangiokarcinom

Preporučena doza je 500 mg ivosideniba (2 tablete od 250 mg) peroralno jedanput na dan.

Liječenje treba nastaviti sve do progresije bolesti ili do trenutka kad ga bolesnik više ne podnosi.

Propuštene ili odgođene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dozu ili je ne uzme u uobičajeno vrijeme, tablete treba uzeti što je prije moguće unutar 12 sati od propuštanja doze. Ne smije uzeti dvije doze unutar manje od 12 sati. Idući dan tablete treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povratu dozu, ne smije uzeti zamjenske tablete. Idući dan tablete treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene i praćenje

Prije uvođenja liječenja mora se napraviti elektrokardiogram (EKG). QT interval korigiran za srčanu frekvenciju (QTc interval) treba biti manji od 450 ms prije uvođenja liječenja, a ako QT interval odstupa od normalnih vrijednosti, liječnici trebaju pažljivo ponovno ocijeniti omjer koristi i rizika uvođenja ivosideniba. Ako se produljenje QTc intervala kreće između 480 i 500 ms, liječenje ivosidenibom treba uvesti samo u iznimnim slučajevima, i to uz pažljivo praćenje.

EKG se mora napraviti prije uvođenja liječenja, najmanje jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna liječenja, a zatim jednom mjesečno ako je QTc interval i dalje \leq 480 ms. Odstupanja u vrijednostima QTc intervala treba odmah zbrinuti (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4). U slučaju simptoma koji ukazuju na moguće produljenje QT intervala potrebno je napraviti EKG sukladno kliničkoj indikaciji.

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval ili umjerenih odnosno snažnih inhibitora CYP3A4 može povećati rizik od produljenja QTc intervala, pa je tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba izbjegavati kad god je to moguće. Ako ne postoji prikladna alternativa, bolesnike treba liječiti uz oprez i pomno nadzirati zbog mogućeg produljenja QTc intervala. EKG treba napraviti prije istodobne primjene i ponavljati jednom tjedno tijekom najmanje 3 tjedna, a zatim prema kliničkoj indikaciji (vidjeti tekst u nastavku te dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Prije uvođenja lijeka Tibsovo potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku i odrediti vrijednosti biokemijskih parametara krvi, a te pretrage treba ponavljati najmanje jednom tjedno tijekom prvih mjesec dana liječenja, jednom svaka dva tjedna tijekom drugog mjeseca liječenja, a potom pri svakom liječničkom posjetu do kraja liječenja prema kliničkoj indikaciji.

Prilagodba doze kod istodobne primjene umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4

Ako se primjena umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, preporučenu dozu ivosideniba treba smanjiti na 250 mg (1 tableta od 250 mg) jedanput na dan. Ako se primjena umjerenog ili snažnog inhibitora CYP3A4 prekine, dozu ivosideniba treba povećati na 500 mg nakon najmanje 5 poluvjekova inhibitora CYP3A4 (vidjeti prethodni tekst te dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 1 – Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Nuspojava	Preporučena intervencija
Sindrom diferencijacije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Posumnja li se na sindrom diferencijacije, primjenjivati sistemske kortikosteroide tijekom najmanje 3 dana te ih ukidati postupnim smanjivanjem doze tek nakon povlačenja simptoma. Prijevremeni prekid primjene može dovesti do ponovnog nastupa simptoma.• Uvesti praćenje hemodinamičkih parametara do povlačenja simptoma, a tijekom najmanje 3 dana.• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Tibsovo ako teški znakovi/simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja sistemskih kortikosteroida.• Nastaviti liječenje ivosidenibom u dozi od 500 mg jedanput na dan kad znakovi/simptomi budu umjerene težine ili blaži te nakon poboljšanja kliničkog stanja.
Leukocitoza (broj leukocita > 25 x 10 ⁹ /l ili apsolutno povećanje početnog ukupnog broja leukocita za > 15 x 10 ⁹ /l; vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Uvesti liječenje hidrosikarbamidom u skladu sa standardima ustanove te leukaferazu prema kliničkoj indikaciji.• Ukinuti primjenu hidrosikarbamida postupnim smanjivanjem doze tek nakon poboljšanja ili povlačenja leukocitoze. Prijevremeni prekid primjene može dovesti do ponovnog nastupa nuspojave.• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Tibsovo ako se leukocitoza ne ublaži nakon uvođenja hidrosikarbamida.• Nastaviti liječenje ivosidenibom u dozi od 500 mg jedanput na dan nakon što se leukocitoza povuče.
Produljenje QTc intervala na vrijednost > 480 - 500 ms (2. stupnja, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Pratiti i korigirati razine elektrolita primjenom nadomjestaka prema kliničkoj indikaciji.• Ocijeniti i prilagoditi istodobno primijenjene lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.5).• Privremeno prekinuti primjenu lijeka Tibsovo dok se QTc interval ne vrati na ≤ 480 ms.• Nastaviti liječenje ivosidenibom u dozi od 500 mg jedanput na dan nakon što se QTc interval vrati na ≤ 480 ms.• Kontrolirati EKG najmanje jednom tjedno tijekom 3 tjedna te prema kliničkoj indikaciji nakon što se QTc interval vrati na ≤ 480 ms.

<p>Produljenje QTc intervala na vrijednost > 500 ms (3. stupnja, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiti i korigirati razine elektrolita primjenom nadomjestaka prema kliničkoj indikaciji. • Ocijeniti i prilagoditi istodobno primijenjene lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.5). • Privremeno prekinuti primjenu lijeka Tibsovo i kontrolirati EKG svaka 24 sata dok se QTc interval ne vrati na vrijednost unutar 30 ms od početne vrijednosti ili na ≤ 480 ms. • U slučaju produljenja QTc intervala > 550 msec, uz već privremeni prekid primjene ivosideniba, razmotrite stavljanje bolesnika pod kontinuirano elektrokardiografsko praćenje sve dok se QTc ne vrati na vrijednosti < 500 ms. • Nastaviti liječenje ivosidenibom u dozi od 250 mg jedanput na dan nakon što se QTc interval vrati na vrijednost unutar 30 ms od početne vrijednosti ili na ≤ 480 ms. • Kontrolirati EKG najmanje jednom tjedno tijekom 3 tjedna te prema kliničkoj indikaciji nakon što se QTc interval vrati na vrijednost unutar 30 ms od početne vrijednosti ili na ≤ 480 ms. • Ako se utvrdi neki drugi uzrok produljenja QTc intervala, doza ivosideniba može se povećati na 500 mg jedanput na dan.
<p>Produljenje QTc intervala uz znakove/simptome po život opasne ventrikulske aritmije (4. stupnja, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti liječenje.
<p>Druge nuspojave 3. ili višeg stupnja</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Privremeno prekinuti primjenu lijeka Tibsovo dok se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja odnosno početne vrijednosti, a zatim nastaviti liječenje dozom od 500 mg na dan (toksičnost 3. stupnja) ili 250 mg na dan (toksičnost 4. stupnja). • Ako se ponovno pojavi toksičnost 3. stupnja (drugi put), smanjiti dozu lijeka Tibsovo na 250 mg na dan dok se toksičnost ne povuče, a zatim nastaviti liječenje dozom od 500 mg na dan. • Ako se ponovno pojavi toksičnost 3. stupnja (treći put) ili toksičnost 4. stupnja, trajno obustaviti liječenje lijekom Tibsovo.

1. stupanj označava blagu nuspojavu, 2. stupanj umjerenu nuspojavu, 3. stupanj tešku nuspojavu, a 4. stupanj nuspojavu opasnu po život.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina; vidjeti dijelove 4.8 i 5.2). Nema dostupnih podataka za bolesnike u dobi od 85 godina ili starije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ($eGFR \geq 60$ i < 90 ml/min/1,73 m²) ili umjerenim ($eGFR \geq 30$ i < 60 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrežne funkcije. Nije utvrđena preporučena doza za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²).

Tibsovo treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i tu populaciju bolesnika treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). Nije utvrđena preporučena doza za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadiji B i C). Tibsovo treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije i tu populaciju bolesnika treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tibsovo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tibsovo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se uzimaju jedanput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme. Bolesnici ne smiju ništa jesti 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja tableta (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele, s vodom.

Bolesnicima treba napomenuti da tijekom liječenja izbjegavaju grejp i sok od grejpa (vidjeti dio 4.5). Bolesnicima također treba napomenuti da ne gutaju silika-gel koji se nalazi u boci s tabletama i služi kao sredstvo za sušenje (vidjeti dio 6.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 ili dabigatrana (vidjeti dio 4.5).

Urođeni sindrom dugog QT intervala.

Iznenadna smrt ili polimorfna ventrikulska aritmija u obiteljskoj anamnezi.

QT/QTc interval > 500 ms, neovisno o metodi korekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sindrom diferencijacije u bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom

Nakon liječenja ivosidenibom prijavljen je sindrom diferencijacije (vidjeti dio 4.8). Ako se ne liječi, sindrom diferencijacije može biti opasan po život ili čak smrtonosan (vidjeti tekst u nastavku i dio 4.2). Sindrom diferencijacije povezan je s brзом proliferacijom i diferencijacijom mijeloidnih stanica. Simptomi uključuju neinfektivnu leukocitozu, periferni edem, pireksiju, dispneju, pleuralni izljev, hipotenziju, hipoksiju, plućni edem, pneumonitis, perikardni izljev, osip, preopterećenje tekućinom, sindrom tumorske lize i povišene vrijednosti kreatinina.

Bolesnici moraju biti upoznati sa znakovima i simptomima sindroma diferencijacije te ih treba uputiti da se u slučaju njihove pojave odmah obrate svom liječniku i da uvijek sa sobom nose Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Posumnja li se na sindrom diferencijacije, treba primijeniti sistemske kortikosteroide i uvesti praćenje hemodinamičkih parametara do povlačenja simptoma, a tijekom najmanje 3 dana.

Ako se opazi leukocitoza, treba uvesti liječenje hidroksikarbamidom u skladu sa standardima ustanove te leukaferazu prema kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.5).

Primjenu kortikosteroida i hidroksikarbamida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tek nakon povlačenja simptoma. Ako se liječenje kortikosteroidima i/ili hidroksikarbamidom prekine prerano, simptomi sindroma diferencijacije mogu se ponovno javiti. Ako teški znakovi/simptomi potraju dulje od 48 sati nakon uvođenja sistemskih kortikosteroida, liječenje lijekom Tibsovo treba privremeno prekinuti, a zatim nastaviti dozom od 500 mg ivosideniba jedanput na dan nakon što se znakovi/simptomi ublaže do umjerene ili manje težine, a bolesnikovo kliničko stanje poboljša.

Produljenje QTc intervala

Nakon liječenja ivosidenibom prijavljeno je produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8). Potrebno je napraviti EKG prije uvođenja liječenja i najmanje jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna liječenja, a zatim mjesečno ako je QTc interval i dalje ≤ 480 ms (vidjeti dio 4.2). Sva odstupanja treba odmah zbrinuti (vidjeti dio 4.2). U slučaju simptoma koji ukazuju na moguće produljenje QT intervala potrebno je napraviti EKG prema kliničkoj indikaciji. U slučaju teškog povraćanja i/ili proljeva, moraju se provjeriti odstupanja razine elektrolita u serumu, posebno hipokalijemija i magnezij.

Bolesnike treba upozoriti na rizik od produljenja QT intervala te njegove znakove i simptome (palpitacije, omaglica, sinkopa ili čak srčani zastoj) i uputiti ih da se u slučaju njihove pojave odmah obrate svom liječniku.

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval ili umjerenih odnosno snažnih inhibitora CYP3A4 može povećati rizik od produljenja QTc intervala pa je tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba izbjegavati kad god je to moguće. Ako ne postoji prikladna alternativa, bolesnike treba liječiti uz oprez i pomno nadzirati zbog mogućeg produljenja QTc intervala. EKG treba napraviti prije istodobne primjene, jednom tjedno tijekom prva tri tjedna liječenja, a zatim prema kliničkoj indikaciji. Ako se primjena umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, preporučenu dozu ivosideniba treba smanjiti na 250 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Ako je za zbrinjavanje znakova/simptoma sindroma diferencijacije klinički indicirana primjena furosevida (supstrata prijenosnika organskih aniona 3 [engl. *organic anion transporter 3*, OAT3]), bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg poremećaja ravnoteže elektrolita i produljenja QTc intervala.

Bolesnike s kongestivnim zatajivanjem srca ili poremećajima elektrolita treba pomno nadzirati tijekom liječenja ivosidenibom, uz povremeno kontroliranje EKG-a i vrijednosti elektrolita.

Liječenje lijekom Tibsovo treba trajno obustaviti ako se u bolesnika razvije produljenje QTc intervala praćeno znakovima ili simptomima po život opasne aritmije (vidjeti dio 4.2).

Ivosidenib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s razinom albumina ispod normalnog raspona odnosno u bolesnika s manjkom tjelesne težine.

Teško oštećenje bubrežne funkcije

Sigurnost i djelotvornost ivosideniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nisu ustanovljene. Tibsovo treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i tu populaciju bolesnika treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost ivosideniba u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadiji B i C) nisu ustanovljene. Tibsovo treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s

umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije i tu populaciju bolesnika treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tibsovo treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) (vidjeti dio 4.8).

CYP3A4 supstrati

Ivosidenib inducira CYP3A4 i stoga može smanjiti sistemsku izloženost supstratima CYP3A4. Bolesnike treba pratiti zbog gubitka antifungalne djelotvornosti ako se primjena itraconazola ili ketokonazola ne može izbjeći (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Tibsovo i izbjeći trudnoću tijekom liječenja (vidjeti dio 4.6).

Žene reproduktivne dobi i muškarci čije su partnerice žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Tibsovo i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Budući da ivosidenib može sniziti sistemske koncentracije hormonskih kontraceptiva, preporučuje se istodobna uporaba mehaničke metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Nepodnošenje laktoze

Tibsovo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na ivosidenib

Snažni induktori CYP3A4

Ivosidenib je supstrat enzima CYP3A4. Očekuje se da će istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, gospine trave [*Hypericum perforatum*]) sniziti plazmatske koncentracije ivosideniba i stoga je kontraindicirana tijekom liječenja lijekom Tibsovo (vidjeti dio 4.3). Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima bi se ocijenila farmakokinetika ivosideniba u prisutnosti induktora CYP3A4.

Umjereni ili snažni inhibitori CYP3A4

U zdravih je ispitanika primjena jedne doze ivosideniba od 250 mg u kombinaciji s itraconazolom u dozi od 200 mg jedanput na dan tijekom 18 dana povećala AUC ivosideniba za 169% (90% CI: 145; 195), bez utjecaja na C_{max} . Istodobna primjena umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 povisuje plazmatske koncentracije ivosideniba. Budući da to može povećati rizik od produljenja QTc intervala, tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba kad god je to moguće razmotriti druge prikladne terapije koje ne uključuju umjerene ili snažne inhibitore CYP3A4. Ako ne postoji prikladna alternativa, bolesnike treba liječiti uz oprez i pomno nadzirati zbog mogućeg produljenja QTc intervala. Ako se primjena umjerenih ili snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, preporučenu dozu ivosideniba treba smanjiti na 250 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

- Umjereni inhibitori CYP3A4 uključuju aprepitant, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, grejp i sok od grejpa, izavukonazol i verapamil.

- Snažni inhibitori CYP3A4 uključuju klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, ritonavir i vorikonazol.

Lijekovi za koje se zna da produljuju QTc interval

Istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval (npr. antiaritmika, fluorokinolona, antagonista receptora 5-HT₃, triazolnih antimikotika) može povećati rizik od produljenja QTc intervala, pa je tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba izbjegavati kad god je to moguće. Ako ne postoji prikladna alternativa, bolesnike treba liječiti uz oprez i pomno nadzirati zbog mogućeg produljenja QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Učinak ivosideniba na druge lijekove

Interakcije s prijenosnicima

Ivosidenib inhibira P-gp i ima potencijal za induciranje P-gp-a. Stoga može izmijeniti sistemsku izloženost djelatnim tvarima koje se pretežno prenose P-gp-om (npr. dabigatran). Istodobna primjena dabigatrana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ivosidenib inhibira OAT3, polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion-transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1) i polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1B3 (OATP1B3). Stoga može povećati sistemsku izloženost supstratima prijenosnika OAT3 ili OATP1B1/1B3. Tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba izbjegavati istodobnu primjenu supstrata prijenosnika OAT3 (npr. benzilpenicilina, furosemida) ili osjetljivih supstrata prijenosnika OATP1B1/1B3 (npr. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) kad god je to moguće (vidjeti dio 5.2). Ako ne postoji prikladna alternativa, bolesnike treba liječiti uz oprez. Ako je za zbrinjavanje znakova/simptoma sindroma diferencijacije klinički indicirana primjena furosemida, bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg poremećaja ravnoteže elektrolita i produljenja QTc intervala.

Indukcija enzima

Enzimi citokroma P450 (CYP)

Ivosidenib inducira CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9 te može inducirati CYP2C19. Stoga može smanjiti sistemsku izloženost supstratima tih enzima. Tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba razmotriti druge prikladne terapije koje ne uključuju supstrate enzima CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ili CYP2C9 s uskim terapijskim indeksom, kao ni supstrate enzima CYP2C19. Ako se primjena takvih lijekova ne može izbjeći, bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg gubitka djelotvornosti supstrata (vidjeti dio 5.2).

- Supstrati enzima CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom uključuju alfentanil, ciklosporin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus i takrolimus.
- Supstrati enzima CYP2B6 s uskim terapijskim indeksom uključuju ciklofosfamid, ifosfamid i metadon.
- Supstrati enzima CYP2C8 s uskim terapijskim indeksom uključuju paklitaksel, pioglitazon i repaglinid.
- Supstrati enzima CYP2C9 s uskim terapijskim indeksom uključuju fenitoin i varfarin.
- Supstrati enzima CYP2C19 uključuju omeprazol.

Itraconazol ili ketokonazol ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Tibsovo jer se očekuje gubitak njihove antifungalne djelotvornosti.

Budući da ivosidenib može sniziti sistemske koncentracije hormonskih kontraceptiva, preporučuje se istodobna uporaba mehaničke metode kontracepcije tijekom najmanje mjesec dana nakon posljednje doze tog lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Uridin-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT)

Budući da ivosidenib može inducirati UGT-ove, može smanjiti sistemsku izloženost supstratima tih enzima (npr. lamotriginu, raltegraviru). Tijekom liječenja lijekom Tibsovo treba razmotriti druge

prikladne terapije koje ne uključuju supstrate UGT-ova. Ako se primjena takvih lijekova ne može izbjeći, bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg gubitka djelotvornosti supstrata UGT-ova (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Tibsovo te izbjegavati trudnoću tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Žene reproduktivne dobi i muškarci čije su partnerice žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Tibsovo i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Budući da ivosidenib može sniziti sistemske koncentracije hormonskih kontraceptiva, preporučuje se istodobna uporaba drugih kontracepcijskih mjera, kao što su mehaničke metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ivosideniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Tibsovo se ne preporučuje za primjenu u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Bolesnike treba upozoriti na mogući rizik za plod ako se lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica (ili bolesnikova partnerica) zatrudni tijekom liječenja ili tijekom razdoblja od mjesec dana nakon posljednje doze lijeka.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ivosidenib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima bi se ocijenilo izlučivanje ivosideniba i njegovih metabolita u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Tibsovo i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Nema podataka o učincima ivosideniba na plodnosti u ljudi. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima bi se ocijenio učinak ivosideniba na plodnost. U 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza opaženi su neželjeni učinci na reproduktivne organe (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih učinaka nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivosidenib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali ivosidenib prijavljeni su umor i omaglica (vidjeti dio 4.8), što treba uzeti u obzir pri ocjenjivanju bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Primjena u kombinaciji s azacitidinom kod novodijagnosticirane akutne mijeloične leukemije

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su povraćanje (40%), neutropenija (31%), trombocitopenija (28%), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (21%) i nesаница (19%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su sindrom diferencijacije (8%) i trombocitopenija (3%).

Učestalost prekida liječenja ivosidenibom zbog nuspojava u bolesnika koji su se liječili ivosidenibom u kombinaciji s azacitidinom iznosila je 6%. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (1%), nesаница (1%), neutropenija (1%) i trombocitopenija (1%).

Učestalost privremenog prekida primjene ivosideniba zbog nuspojava iznosila je 35%. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene bile su neutropenija (24%), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (7%), trombocitopenija (7%), leukopenija (4%) i sindrom diferencijacije (3%).

Učestalost smanjenja doze ivosideniba zbog nuspojava iznosila je 19%. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (10%), neutropenija (8%) i trombocitopenija (1%).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na ispitivanju AG120-C-009, koje je obuhvatilo 72 bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om randomizirana za liječenje ivosidenibom (500 mg na dan) u kombinaciji s azacitidinom. Medijan trajanja liječenja lijekom Tibsovo iznosio je 8 mjeseci (raspon: 0,1 - 40,0 mjeseci). Učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja bilo kojeg uzroka, pri čemu dio tih događaja možda nije bio izazvan ivosidenibom nego drugim uzrokom, kao što su bolest, drugi lijekovi ili nevezani uzroci.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 – Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om koji su primali ivosidenib u kombinaciji s azacitidinom u kliničkom ispitivanju AG120-C-009 (N=72)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	sindrom diferencijacije, leukocitoza, trombocitopenija, neutropenija
	često	leukopenija
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesаница
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, omaglica
	često	periferna neuropatija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje ¹
	često	orofaringealna bol
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bol u ekstremitetu, artralgija, bol u leđima
Pretrage	vrlo često	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

¹ Skupni pojam koji uključuje povraćanje i nagon za povraćanje.

Prethodno liječen lokalno uznapredovali ili metastatski kolangiokarcinom

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su umor (43%), mučnina (42%), bol u abdomenu (35%), proljev (35%), smanjen tek (24%), ascites (23%), povraćanje (23%), anemija (19%) i osip (15%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su ascites (2%), hiperbilirubinemija (2%) i kolestatska žutica (2%).

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava u bolesnika koji su se liječili ivosidenibom iznosila je 2%. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su ascites (1%) i hiperbilirubinemija (1%).

Učestalost privremenog prekida primjene ivosideniba zbog nuspojava iznosila je 16%. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene bile su hiperbilirubinemija (3%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (3%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (3%), ascites (2%) i umor (2%).

Učestalost smanjenja doze ivosideniba zbog nuspojava iznosila je 4%. Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (3%) i periferna neuropatija (1%).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na ispitivanju AG120-C-005, koje je obuhvatilo 123 bolesnika s prethodno liječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom randomizirana za liječenje ivosidenibom u dozi od 500 mg jedanput na dan. Medijan trajanja liječenja lijekom Tibsovo iznosio je 2,8 mjeseci (raspon: 0,1 - 45,1 mjesec; srednja vrijednost [standardno odstupanje (engl. *standard deviation*, SD)]: 6,7 [8,2] mjeseci).

Učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja bilo kojeg uzroka, pri čemu dio tih događaja možda nije bio izazvan ivosidenibom nego drugim uzrokom, kao što su bolest, drugi lijekovi ili nevezani uzroci.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 – Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom koji su primali ivosidenib u kliničkom ispitivanju AG120-C-005 (N=123)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	periferna neuropatija, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	ascites, proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	često	kolestatska žutica, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
	često	pad
Pretrage	vrlo često	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi
	često	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, smanjen broj leukocita, smanjen broj trombocita

¹ Skupni pojam koji uključuje osip, makulopapularni osip, eritem, makularni osip, generalizirani ekfolijacijski dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom i preosjetljivost na lijek.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom diferencijacije u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

U ispitivanju AG120-C-009, provedenom u 72 bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječena lijekom Tibsovo u kombinaciji s azacitidinom, sindrom diferencijacije javio se u njih 14%. Nijedan bolesnik nije trajno obustavio liječenje ivosidenibom zbog sindroma diferencijacije, a privremeni prekid primjene radi zbrinjavanja znakova/simptoma bio je potreban u malobrojnih bolesnika (3%). Svih 10 bolesnika koji su imali sindrom diferencijacije oporavilo se nakon liječenja ili privremenog prekida primjene lijeka Tibsovo. Medijan vremena do nastupa sindroma diferencijacije iznosio je 20 dana. Sindrom diferencijacije javljao se već od 3. dana pa sve do 46 dana nakon početka liječenja tijekom kombinirane terapije.

Produljenje QTc intervala (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5)

U ispitivanju AG120-C-009, provedenom u 72 bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječena ivosidenibom u kombinaciji s azacitidinom, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu prijavljeno je u njih 21%; u 11% bolesnika zabilježena je reakcija 3. ili višeg stupnja. Prema analizi podataka prikupljenih EKG-om, u 15% bolesnika liječenih ivosidenibom u kombinaciji s azacitidinom kod kojih je napravljen najmanje jedan EKG nakon početka ispitivanja utvrđen je QTc interval > 500 ms, a u njih 24% produljenje početnog QTc intervala za > 60 ms. Jedan posto (1%) bolesnika trajno je obustavilo liječenje ivosidenibom zbog produljenja QT intervala na elektrokardiogramu, dok je u 7% bolesnika bilo potrebno privremeno prekinuti njegovu primjenu, a u njih 10% smanjiti dozu. Medijan vremena do nastupa produljenja QT intervala u bolesnika liječenih ivosidenibom iznosio je 29 dana. Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu javljalo se već od 1. dana pa sve do 18 mjeseci nakon uvođenja terapije.

U ispitivanju AG120-C-005, provedenom u 123 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom liječena ivosidenibom u monoterapiji, produljenje QT intervala na elektrokardiogramu prijavljeno je u njih 10%; u 2% bolesnika zabilježena je reakcija 3. ili višeg stupnja. Prema analizi podataka prikupljenih EKG-om, u 2% bolesnika utvrđen je QTc interval > 500 ms, a u njih 5% produljenje početnog QTc intervala za > 60 ms. U 3% bolesnika doza lijeka morala se smanjiti radi zbrinjavanja znakova/simptoma. Medijan vremena do nastupa produljenja

QT intervala u bolesnika liječenih ivosidenibom u monoterapiji iznosio je 28 dana. Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu javljalo se već od 1. dana pa sve do 23 mjeseca nakon uvođenja terapije.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost ivosideniba u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B i C) nisu ustanovljene. U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) opažen je trend povećanja incidencije nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja toksičnost će se vjerojatno manifestirati kao pogoršanje nuspojava povezanih s ivosidenibom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati i pružiti im odgovarajuću potpurnu skrb (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nema specifičnog protulijeka za predoziranje ivosidenibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; ostali antineoplastici
ATK oznaka: L01XX62

Mehanizam djelovanja

Ivosidenib je inhibitor mutiranog enzima IDH1. Mutirani IDH1 pretvara alfa-ketoglutarat (α -KG) u 2-hidroksiglutarat (2-HG), koji blokira staničnu diferencijaciju i pospješuje tumorogenezu i kod hematoloških i kod nehematoloških zloćudnih bolesti. Uz izuzetak smanjenja 2-HG-a i obnavljanja stanične diferencijacije, mehanizam djelovanja ivosideniba u različitim indikacijama nije posve razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Višestruke doze ivosideniba od 500 mg na dan snizile su plazmatske koncentracije 2-HG-a u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima i kolangiokarcinomom koji su imali mutaciju gena IDH1 do razina približno jednakih onima koje se bilježe u zdravih ispitanika. U koštanoj srži bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima i biopsijskim uzorcima tumorskog tkiva bolesnika s kolangiokarcinomom srednja vrijednost (% koeficijenta varijacije [engl. *% coefficient of variation*, %CV]) sniženja koncentracije 2-HG-a iznosila je 93,1% (11,1%) odnosno 82,2% (32,4%).

Na temelju analize podataka prikupljenih u 173 bolesnika s AML-om koja su primala ivosidenib u dozi od 500 mg jedanput na dan i uporabom modela duljine QTc intervala pri različitim koncentracijama ivosideniba predviđalo se o koncentraciji ovisno produljenje QTc intervala za približno 17,2 ms (90% CI: 14,7; 19,7) pri vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. Na temelju analize podataka prikupljenih u 101 bolesnika s kolangiokarcinomom koji je primao ivosidenib u dozi

od 500 mg jedanput na dan, opaženo je o koncentraciji ovisno produljenje QTc intervala za približno 17,2 ms (90% CI: 14,3; 20,2) pri vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinička djelotvornost

Novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija - primjena u kombinaciji s azacitidinom

Djelotvornost i sigurnost lijeka Tibsovo ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (AG120-C-009) u 146 odraslih bolesnika s prethodno neliječenim AML-om i mutacijom gena IDH1 koji nisu bili pogodni za intenzivnu indukcijsku kemoterapiju temeljem najmanje jednog od sljedećih kriterija: dob ≥ 75 godina, funkcionalni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status 2, teška srčana ili plućna bolest, oštećenje jetrene funkcije uz vrijednost bilirubina $> 1,5$ puta iznad gornje granice normale, klirens kreatinina < 45 ml/min ili neka druga istodobno prisutna bolest. U svih je ispitanika provedena analiza genskih mutacija na uzorku koštane srži i/ili periferne krvi radi potvrde mutacije gena IDH1 u centralnom laboratoriju koristeći Abbott RealTime™ IDH1 test. Bolesnici su bili randomizirani za primanje lijeka Tibsovo u dozi od 500 mg ili identične formulacije placeba peroralno jedanput na dan u kombinaciji s azacitidinom u dozi od 75 mg/m^2 na dan primijenjenim supkutano ili intravenski tijekom tjedan dana svaka 4 tjedna do završetka ispitivanja, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Medijan dobi bolesnika liječenih lijekom Tibsovo iznosio je 76 godina (raspon: 58 - 84); 58% bolesnika bili su muškarci; 21% bolesnika činili su Azijci, 17% bijelci, a za njih 61% rasa nije prijavljena. Bolesnici su imali funkcionalni ECOG status 0 (19%), 1 (44%) ili 2 (36%). Sedamdeset i pet posto (75%) bolesnika imalo je *de novo* AML. Sveukupno su bolesnici imali dokumentiran nizak (4%), umjeren (67%) ili visok/drugi (26%) citogenetski rizik prema ocjeni ispitivača na temelju smjernica za onkološku kliničku praksu (2017.) Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*).

Djelotvornost se temeljila na preživljenju bez događaja (engl. *event-free survival, EFS*) kao primarnoj mjeri ishoda za djelotvornost, koje se mjerilo od datuma randomizacije do terapijskog neuspjeha, relapsa nakon remisije ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Terapijski neuspjeh definirao se kao izostanak potpune remisije (engl. *complete remission, CR*) do 24. tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival, OS*), stopa CR-a, stopa CR-a + CR-a uz djelomičan hematološki oporavak (CR + CRh) i stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate, ORR*) (Tablica 4 i Slika 1).

Tablica 4 – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om kod primjene u kombinaciji s azacitidinom

Mjera ishoda	Ivosidenib (500 mg na dan) + azacitidin N=72	Placebo + azacitidin N=74
Preživljenje bez događaja, događaji (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Terapijski neuspjeh	42 (58,3)	59 (79,7)
Relaps	3 (4,2)	2 (2,7)
Smrt	1 (1,4)	1 (1,4)
Omjer hazarda ¹ (95% CI)	0,33 (0,16; 0,69)	
OS, događaji (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Medijan OS-a (95% CI), mjeseci	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Omjer hazarda ¹ (95% CI)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% CI ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Omjer izgleda ³ (95% CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
CR + CRh, stopa, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% CI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Omjer izgleda ³ (95% CI)	5,01 (2,32; 10,81)	
CR + CRi, stopa, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Omjer izgleda ³ (95% CI)	5,90 (2,69; 12,97)	

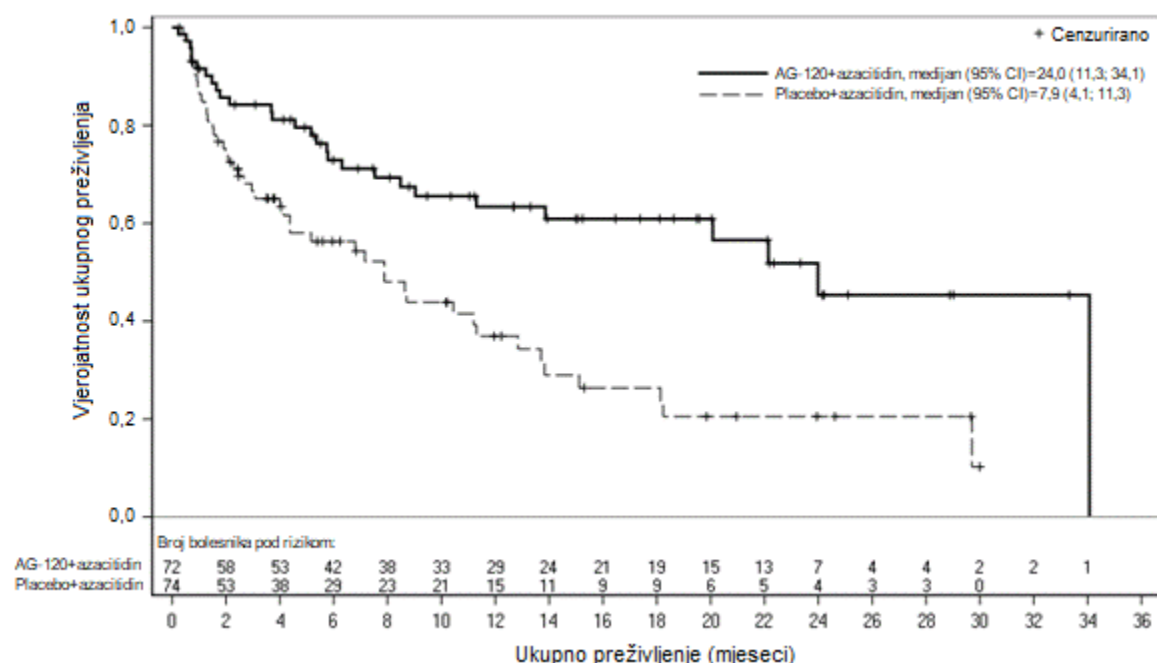
CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR = potpuna remisija; CRh (engl. *complete remission with partial hematologic recovery*) = potpuna remisija uz djelomičan hematološki oporavak; CRi (engl. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) = potpuna remisija uz nepotpun hematološki oporavak; OS = ukupno preživljenje; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor.

¹ Omjer hazarda procijenjen je uporabom Coxova modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema faktorima stratifikacije pri randomizaciji (status AML-a i geografska regija) uz placebo+AZA kao nazivnik.

² CI postotka izračunat je primjenom Clopperove i Pearsonove (egzaktne binomne) metode.

³ Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) procjena za omjer izgleda izračunata je uz placebo+AZA kao nazivnik.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS)



AG120=ivosidenib

Ažurirana analiza OS-a, provedena na 64,2% (N = 95) događaja, potvrdila je korist za ukupno preživljenje lijeka Tibsovo u kombinaciji s azacitidinom u usporedbi s placebom u kombinaciji s azacitidinom s medijanom OS-a od 29,3 mjeseca naspram 7,9 mjeseci (HR = 0,42; 95% CI: 0,27 do 0,65).

Prethodno liječen lokalno uznapredovali ili metastatski kolangiokarcinom

Djelotvornost lijeka Tibsovo ocjenjivala se u randomiziranom (2:1), multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3 (AG120-C-005) provedenom u 185 odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom i mutacijom R132 gena IDH1 kojima je bolest uznapredovala nakon najmanje jednoga, ali ne više od dvaju terapijskih protokola, uključujući najmanje jedan protokol koji je sadržavao gemcitabin ili 5-FU i s očekivanim preživljenjem od ≥ 3 mjeseca.

Bolesnici su bili randomizirani za primanje lijeka Tibsovo u peroralnoj dozi od 500 mg jedanput na dan ili identične formulacije placeba do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema broju prethodnih terapija (1 ili 2). Pogodni bolesnici koji su bili randomizirani za primanje placeba mogli su prijeći na liječenje lijekom Tibsovo nakon dokumentirane radiološke progresije bolesti prema ocjeni ispitivača. Analiza mutacije gena za središnju potvrdu mutacije IDH1 iz biopsije tumorskog tkiva provedena je na svim ispitanicima pomoću Oncomine™ Dx Target testa.

Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 33 - 83). Većinu bolesnika činile su žene (63%), njih 57% bili su bijelci, 37% imalo je funkcionalni ECOG status 0, a 62% funkcionalni ECOG status 1. Svi su bolesnici prethodno primili najmanje jednu liniju sistemske terapije, a njih 47% prethodno je primilo dvije linije. Većina je bolesnika pri dijagnozi imala intrahepatalni kolangiokarcinom (91%), a njih 92% imalo je metastatsku bolest. U obje skupine, 70% bolesnika imalo je mutaciju R132C, 15% mutaciju R132L, 12% mutaciju R132G, 1,6% mutaciju R132S i 1,1% mutaciju R132H.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni neovisnog radiološkog centra (engl. *independent radiology center*, IRC) na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (OS). U skladu s planom ispitivanja, velik udio bolesnika (70,5%) u skupini koja je primala placebo prešao je na liječenje lijekom Tibsovo nakon radiološke progresije bolesti prema ocjeni ispitivača.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5 – Rezultati za djelotvornost u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim kolangiokarcinomom

Mjera ishoda	Ivosidenib (500 mg na dan)	Placebo
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni IRC-a	N=124	N=61
Događaji, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progresija bolesti	64 (52)	44 (72)
Smrt	12 (10)	6 (10)
Medijan PFS-a, mjeseci (95% CI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Omjer hazarda (95% CI)¹ p-vrijednost²	0,37 (0,25; 0,54) < 0,0001	
Stopa PFS-a (%)³		
6 mjeseci	32,0	NP
12 mjeseci	21,9	NP
	Ivosidenib (500 mg na dan)	Placebo
Ukupno preživljenje⁴	N=126	N=61
Smrtni slučajevi, n (%)	100 (79)	50 (82)
Medijan OS-a (mjeseci, 95% CI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Omjer hazarda (95% CI)¹ p-vrijednost²	0,79 (0,56; 1,12) 0,093	

IRC = neovisan radiološki centar; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

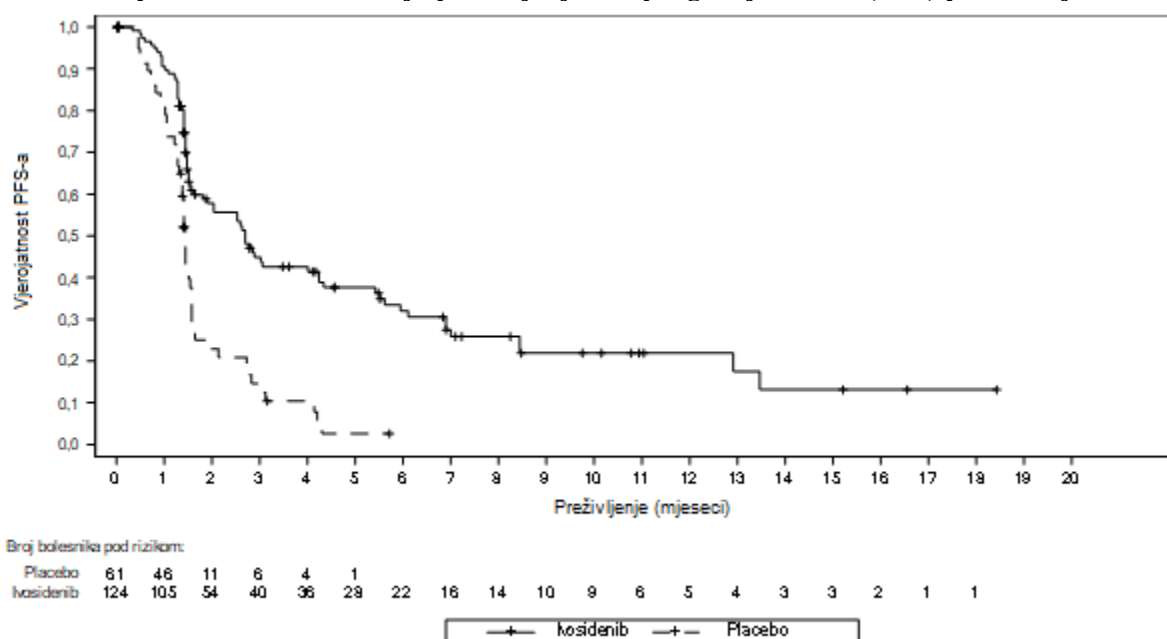
¹ Omjer hazarda izračunat je na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela. Faktor stratifikacije bio je broj prethodnih linija liječenja pri randomizaciji.

² P-vrijednost izračunata je na temelju jednostranog stratificiranog log-rang testa bez prilagođavanja za križanje. Faktor stratifikacije bio je broj prethodnih linija liječenja pri randomizaciji.

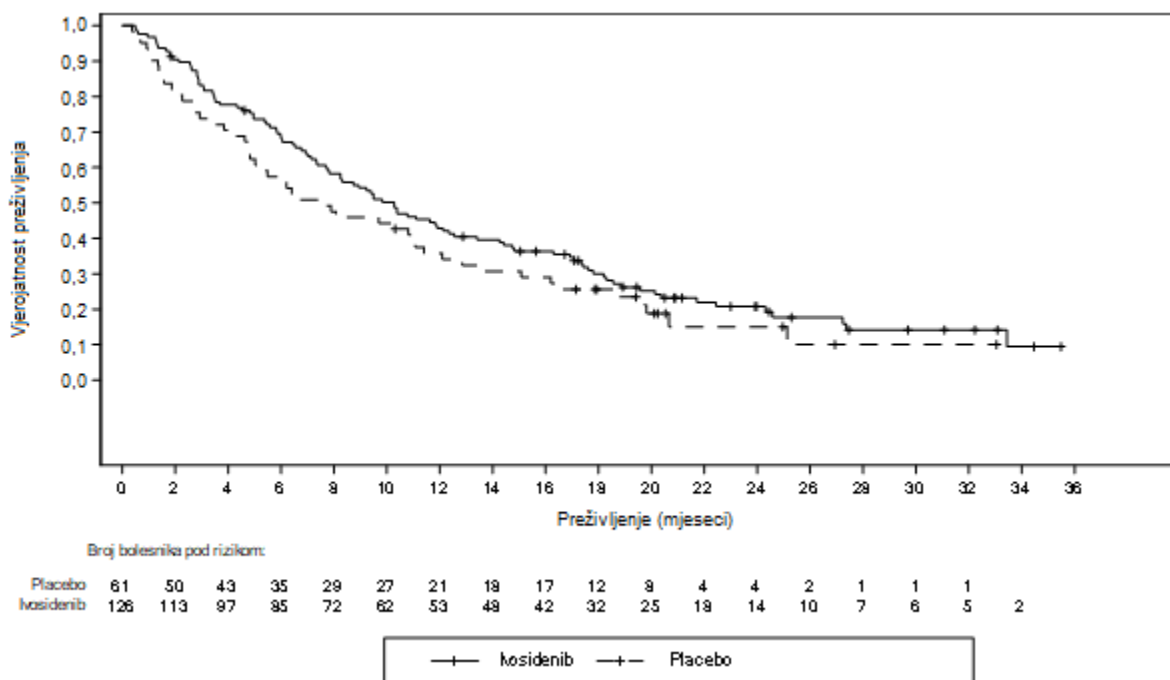
³ Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru. Nijedan bolesnik randomiziran za primanje placeba nije postigao PFS od 6 mjeseci ili dulje.

⁴ Rezultati za OS temelje se na završnoj analizi OS-a (utemeljenoj na 150 smrtnih slučajeva; završni datum prikupljanja podataka: 30. svibnja 2020.), koja je provedena 16 mjeseci nakon završne analize PFS-a (završni datum prikupljanja podataka: 31. siječnja 2019.).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni IRC-a



Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (OS)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tibsovo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje svih bolesti uključenih u kategoriju zloćudnih novotvorina (osim tumora u središnjem živčanom sustavu te novotvorina u hematopoetskom i limfoidnom tkivu) te za liječenje zloćudnih novotvorina u središnjem živčanom sustavu. Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tibsovo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje akutne mijeloične leukemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ukupno je 10 kliničkih ispitivanja pridonijelo karakterizaciji kliničke farmakologije ivosideniba. Provedeno je 5 ispitivanja u zdravih ispitanika i 3 ispitivanja u bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima, uključujući 2 ispitivanja u bolesnika s kolangiokarcinomom. Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om koji su primali ivosidenib u kombinaciji s azacitidinom. Farmakokinetičke mjere ishoda ocjenjivale su se na uzorcima plazme i mokraće. Farmakodinamičke mjere ishoda ocjenjivale su se na uzorcima plazme i mokraće, biopsijskim uzorcima tumorskog tkiva i uzorcima koštane srži (samo u ispitivanjima provedenima u bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima).

Farmakokinetika ivosideniba u dozi od 500 mg u stanju dinamičke ravnoteže bila je usporediva u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om i onih s kolangiokarcinomom.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vrijednosti C_{max} (T_{max}) nakon jedne peroralne doze od 500 mg iznosio je približno 2 sata u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om koji su primali kombinaciju ivosideniba i azacitidina i u bolesnika s kolangiokarcinomom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječenih kombinacijom ivosideniba (u dozi od 500 mg na dan) i azacitidina srednja vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 6145 ng/ml (CV%: 34), a srednja vrijednost AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže 106 326 ng·h/ml (CV%: 41).

Srednja vrijednost C_{max} u bolesnika s kolangiokarcinomom iznosila je 4060 ng/ml (CV%: 45) nakon samo jedne doze od 500 mg te 4799 ng/ml (CV%: 33) u stanju dinamičke ravnoteže uz dozu od 500 mg na dan. AUC je iznosio 86 382 ng·h/ml (CV%: 34).

Omjer akumulacije iznosio je približno 1,6 za AUC i 1,2 za C_{max} u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječenih kombinacijom ivosideniba i azacitidina te približno 1,5 za AUC i 1,2 za C_{max} u bolesnika s kolangiokarcinomom, tijekom razdoblja od mjesec dana, kad se ivosidenib primjenjivao u dozi od 500 mg na dan. Plazmatske su koncentracije dosegle stanje dinamičke ravnoteže unutar 14 dana primjene lijeka jedanput na dan.

U zdravih je ispitanika opažen značajan porast vrijednosti C_{max} (za približno 98%; 90% CI: 79; 119) i AUC_{inf} ivosideniba (za približno 25%) nakon primjene jedne doze uz obrok s visokim udjelom masti (približno 900 - 1000 kalorija, udio masti: 56 - 60%) (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije ivosideniba u stanju dinamičke ravnoteže (V_c/F) iznosi 3,20 l/kg (CV%: 47,8) u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječenih kombinacijom ivosideniba i azacitidina te 2,97 l/kg (CV%: 25,9) u bolesnika s kolangiokarcinomom liječenih ivosidenibom u monoterapiji.

Biotransformacija

Ivosidenib je bio prevladavajuća sastavnica (> 92%) ukupne radioaktivnosti u plazmi zdravih ispitanika. Prvenstveno se metabolizira oksidacijskim putovima u kojima pretežno posreduje CYP3A4, uz manji doprinos N-dealkilacije i hidrolize.

Ivosidenib inducira CYP3A4 (uključujući vlastiti metabolizam), CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9, a može inducirati i CYP2C19 te UGT-ove. Stoga može smanjiti sistemsku izloženost supstratima tih enzima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

Ivosidenib inhibira P-gp *in vitro*, a ima potencijal i da ga inducira. Stoga može izmijeniti sistemsku izloženost djelatnim tvarima koje se pretežno prenose P-gp-om (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Podaci *in vitro* ukazuju na to da bi ivosidenib mogao inhibirati OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama, a samim time i povećati sistemsku izloženost supstratima prijenosnika OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

U bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om liječenih kombinacijom ivosideniba i azacitidina srednja vrijednost prividnog klirensa ivosideniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 4,6 l/h (35%), uz srednju vrijednost terminalnog poluvijeka od 98 sati (42%).

U bolesnika s kolangiokarcinomom srednja vrijednost prividnog klirensa ivosideniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 6,1 l/h (31%), uz srednju vrijednost terminalnog poluvijeka od 129 sati (102%).

U zdravih je ispitanika 77% jednokratne peroralne doze ivosideniba pronađeno u fecesu, od čega 67% u nepromijenjenom obliku. Približno 17% jednokratne peroralne doze ivosideniba pronađeno je u mokraći, od čega 10% u nepromijenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

AUC i C_{max} ivosideniba povećavali su se manje nego proporcionalno dozi pri dozama od 200 mg do 1200 mg jedanput na dan (0,4 - 2,4 puta preporučena doza).

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu primijećeni klinički značajni učinci na farmakokinetiku ivosideniba u starijih bolesnika do 84 godine. Farmakokinetika ivosideniba u bolesnika u dobi od 85 godina ili starijih nije poznata (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu opaženi klinički važni učinci na farmakokinetiku ivosideniba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²). Nije poznata farmakokinetika ivosideniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ili oštećenjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Korištenjem NCI klasifikacije, nisu primijećeni klinički značajni učinci na farmakokinetiku ivosideniba u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Farmakokinetika ivosideniba u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nije poznata u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om i kolangiokarcinomom (vidjeti dio 4.2). Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stratificiranih prema Child-Pugh klasifikaciji.

Ostalo

Nisu opaženi klinički važni učinci spola, rase, tjelesne težine ni funkcionalnog ECOG statusa na farmakokinetiku ivosideniba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija

Potencijal ivosideniba da produlji QT interval dokazan je u pretkliničkim ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* pri klinički značajnim plazmatskim koncentracijama.

Toksičnost ponovljenih doza

Ivosidenib je u ispitivanjima na životinjama pri klinički relevantnim razinama izloženosti inducirao hematološke abnormalnosti (hipocelularnost koštane srži, limfoidnu depleciju, smanjenu masu eritrocita uz ekstramedularnu hematopoezu u slezeni), gastrointestinalnu toksičnost, oštećenje štitnjače (hipertrofija/hiperplazija folikularnih stanica u štakora), oštećenje jetre (povišene transaminaze, povećana težina, hepatocelularna hipertrofija i nekroza u štakora i hepatocelularna hipertrofija povezana s povećanom težinom jetre u majmuna) i oštećenje bubrega (tubularna vakuolizacija i nekroza u štakora).

Primijećeni toksični učinci na hematološki sustav, GI sustav i bubrege bili su reverzibilni, dok su primijećeni toksični učinci na jetru, slezenu i štitnjaču i dalje uočeni na kraju razdoblja oporavka.

Genotoksičnost i kancerogenost

Ivosidenib nije bio mutagen ni klastogen u konvencionalnim testovima genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti ivosideniba.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka ivosideniba na plodnost. U 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima opažena je atrofija maternice u ženki pri nepodnošljivim razinama doza kojima se postigla izloženost približno 1,7 puta veća od kliničke (temeljem AUC-a), no ta se pojava

povukla nakon 14-dnevnog razdoblja oporavka. U mužjaka je opažena degeneracija testisa pri nepodnošljivim razinama doza kojima se postigla izloženost približno 1,2 puta veća od kliničke (temeljem AUC-a) procijenjeno kod životinja koje su prerano eutanazirane.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na štakorima zabilježeni su smanjena tjelesna težina ploda i odgođeno okoštavanje kostura bez toksičnosti za majku. U kunića su opaženi toksičnost za majku, spontani pobačaji, smanjena tjelesna težina ploda, viša stopa gubitka ploda nakon implantacije, odgođeno okoštavanje kostura i varijacije u razvoju visceralnih struktura (mala slezena). Ispitivanja na životinjama pokazuju da ivosidenib prolazi placentu i nalazi se u fetalnoj plazmi. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci na embriofetalni razvoj u štakora i kunića iznosila je 0,4 odnosno 1,4 puta kliničke izloženosti (temeljem AUC-a).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat (E487)

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
triacetin
boja *Indigo carmine aluminum lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bocu čuvajte čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu i polietilenskom (PE) toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Jedna boca sadrži 60 filmom obloženih tableta i silika-gel kao sredstvo za sušenje u HDPE spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1728/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

prosinac 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.