

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Tibsovo 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg ivozidenibu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy zodpovedajúci 9,5 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Modré, oválne, filmom obalené tablety, dlhé približne 18 mm, s vyrazeným označením „IVO“ na jednej strane a „250“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Tibsovo je v kombinácii s azacitidínom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s mutáciou izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132, ktorí nemôžu dostávať štandardnú indukčnú chemoterapiu (pozri časť 5.1).

Liek Tibsovo je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom s mutáciou IDH1 R132, ktorí boli predtým liečení najmenej jednou predchádzajúcou líniou systémovej terapie (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Pacienti musia mať pred užívaním lieku Tibsovo potvrdenú mutáciu IDH1 R132 pomocou vhodného diagnostického testu.

### Dávkovanie

#### *Akútna myeloblastová leukémia*

Odporúčaná dávka je 500 mg ivozidenibu (2 x 250 mg tablety) užívaná perorálne raz denne.

Ivozidenib sa má začať podávať v 1. deň 1. cyklu v kombinácii s azacitidínom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela, intravenózne alebo subkutánne, raz denne v 1. – 7. deň každého 28-dňového

cyklu. V prvom cykle liečby azacitidínom má byť podaná 100 % dávka. Odporúča sa liečba pacientov trvajúca najmenej 6 cyklov.

Pre dávkovanie a spôsob podávania azacitidínu si preštudujte kompletne informácie o azacitidíne.

Liečba má pokračovať, kým je pozorovaný jej klinický prínos alebo kým ju pacient neprestane tolerovať.

#### *Cholangiokarcinóm*

Odporúčaná dávka je 500 mg ivozidenibu (2 x 250 mg tablety) užívaná perorálne raz denne.

Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo kým ju pacient bude tolerovať.

#### *Vynechané alebo oneskorené dávky*

Ak dôjde k vynechaniu dávky alebo nebude podaná v obvyklom čase, tablety sa majú užiť čo najskôr do 12 hodín od vynechanej dávky. V rozpätí 12 hodín sa nemajú užiť dve dávky. V nasledujúci deň sa majú tablety užiť ako obvykle.

Ak dôjde k vyvráteniu dávky, nemajú sa užiť náhradné tablety. V nasledujúci deň sa majú tablety užiť ako obvykle.

#### *Bezpečnostné opatrenia pred podávaním a monitorovanie*

Pred začiatkom liečby sa musí vykonať vyšetrenie elektrokardiogramom (EKG). QT interval korigovaný na frekvenciu srdca (QTc) má byť pred začiatkom liečby menej ako 450 ms a v prítomnosti abnormálneho QT majú lekári dôkladne prehodnotiť prínos/riziko podávania ivozidenibu. V prípade predĺženia QT intervalu v rozsahu 480 ms a 500 ms sa liečba ivozidenibom má podávať výnimočne a má byť starostlivo monitorovaná.

EKG musí byť vykonané pred začatím liečby, a to najmenej raz týždenne počas prvých 3 týždňov liečby a neskôr raz mesačne, ak QTc interval zostane na úrovni  $\leq 480$  ms. Abnormality QTc intervalu sa majú ihneď liečiť (pozri tabuľku 1 a časť 4.4). Ak to naznačuje symptomatológia, EKG sa má vyšetřovať podľa klinickej indikácie.

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, alebo stredných či silných inhibítorov CYP3A4, môže zvýšiť riziko predĺženia QTc intervalu a je potrebné sa mu počas liečby liekom Tibsovo podľa možnosti vyhnúť. Ak vhodná alternatíva nie je možná, pacienti majú byť liečení opatrne a starostlivo monitorovaní z hľadiska predĺženia QTc intervalu. EKG sa má vykonať pred súbežným podávaním a týždenným monitorovaním počas najmenej 3 týždňov a následne podľa klinickej indikácie (pozri nižšie a časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Pred začiatkom podávania lieku Tibsovo sa má vyšetřiť kompletný krvný obraz a biochemické vyšetřenie krvi a následne najmenej raz týždenne počas prvého mesiaca liečby, raz za dva týždne počas druhého mesiaca a pri každej návšteve lekára počas trvania liečby, ak to je klinicky indikované.

#### *Úprava dávkovania pri súbežnom podávaní stredných alebo silných inhibítorov CYP3A4*

Ak sa používaniu stredných alebo silných inhibítorov CYP3A4 nie je možné vyhnúť, odporúčaná dávka ivozidenibu sa má znížiť na 250 mg (1 x 250 mg tableta) raz denne. V prípade vysadenia stredného alebo silného inhibítora CYP3A4 sa má dávka ivozidenibu zvýšiť na 500 mg po najmenej 5 polčasoch inhibítora CYP3A4 (pozri vyššie a časti 4.4 a 4.5).

#### *Úpravy dávkovania a odporúčania k liečbe nežiaducich reakcií*

**Tabuľka 1 – Odporúčané úpravy dávkovania pri nežiaducich reakciách**

Nežiaduca reakcia	Odporúčaný postup
Diferenciačný syndróm (pozri časti 4.4 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V prípade podozrenia na diferenciačný syndróm podávajte minimálne 3 dni systémové kortikosteroidy a ich dávku znížte len po vymiznutí príznakov. Predčasné vysadenie môže viesť k návratu príznakov.</li> <li>• Začnite hemodynamický monitoring pacienta až do vymiznutia príznakov a najmenej počas 3 dní.</li> <li>• Ak závažné prejavy/príznaky pretrvávajú viac než 48 hodín po začiatku podávania systémových kortikosteroidov, prerušte podávanie lieku Tibsovo.</li> <li>• Liečbu ivozidenibom v dávke 500 mg raz denne obnovte, keď budú prejavy/príznaky mierne alebo menšie a keď dôjde k zlepšeniu klinického stavu.</li> </ul>
Leukocytóza (počet bielych krviniek > 25 x 10 <sup>9</sup> /l alebo absolútny nárast celkových bielych krviniek > 15 x 10 <sup>9</sup> /l od začiatku liečby, pozri časti 4.4 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Začnite podávať liečbu hydroxykarbamidom podľa štandardnej starostlivosti v zariadení a vykonajte leukaferézu podľa klinickej indikácie.</li> <li>• Dávku hydroxykarbamidu znížte až po zlepšení alebo úprave leukocytózy. Predčasné vysadenie môže viesť k recidíve.</li> <li>• Liečbu liekom Tibsovo prerušte, ak sa leukocytóza po začatí podávania hydroxykarbamidu nezlepšila.</li> <li>• Po poklese leukocytózy obnovte liečbu ivozidenibom 500 mg jedenkrát denne.</li> </ul>
Predĺženie QTc intervalu > 480 až 500 ms (2. stupeň, pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorujte a dopĺňajte hladiny elektrolytov podľa klinickej indikácie.</li> <li>• Skontrolujte a upravte súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časť 4.5).</li> <li>• Kým QTc interval neklesne na hodnotu ≤ 480 ms, prerušte podávanie lieku Tibsovo.</li> <li>• Keď interval QTc klesne pod ≤ 480 ms, pokračujte v podávaní 500 mg ivozidenibu raz denne.</li> <li>• Monitorujte EKG aspoň raz týždenne počas 3 týždňov, po návrate intervalu QTc na hodnotu ≤ 480 ms, ak to je klinicky indikované.</li> </ul>

<p>Predĺženie QTc intervalu &gt; 500 ms (Stupeň 3, pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorujte a doplňajte hladiny elektrolytov podľa klinickej indikácie.</li> <li>• Skontrolujte a upravte súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časť 4.5).</li> <li>• Prerušte podávanie lieku Tibsovo a monitorujte hodnoty EKG každých 24 hodín, kým sa QTc interval nevráti na hodnotu s odchýlkou do 30 ms od východiskovej hodnoty alebo na hodnotu <math>\leq 480</math> ms.</li> <li>• V prípade predĺženia QTc intervalu &gt; 550 ms, okrem už naplánovaného prerušenia liečby ivozidenibom, zvažte nepretržité EKG monitorovanie pacienta, až kým sa hodnota QTc vráti na hodnoty &lt; 500 ms.</li> <li>• Keď sa interval QTc vráti na hodnotu s odchýlkou do 30 ms od východiskovej hodnoty alebo na hodnotu <math>\leq 480</math> ms, pokračujte v podávaní 250 mg ivozidenibu raz denne.</li> <li>• Monitorujte hodnoty EKG aspoň raz týždenne počas 3 týždňov, a po návrate QTc intervalu na hodnotu s odchýlkou do 30 ms od východiskovej hodnoty alebo na hodnotu <math>\leq 480</math> ms, ako to je klinicky indikované.</li> <li>• Ak sa zistí iná etiológia predĺženia QTc intervalu, dávku možno zvýšiť na 500 mg ivozidenibu raz denne.</li> </ul>
<p>Predĺženie QTc intervalu s prejavmi/príznakmi život ohrozujúcej komorovej arytmie (4. stupeň, pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liečbu natrvalo ukončíte.</li> </ul>
<p>Iné nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podávanie lieku Tibsovo prerušte, kým sa toxicita neupraví na 1. stupeň alebo nižšie alebo na východiskovú hodnotu, potom pokračujte v dávke 500 mg denne (toxicita 3. stupňa) alebo 250 mg denne (toxicita 4. stupňa).</li> <li>• V prípade návratu toxicity 3. stupňa (druhýkrát) znížte dávku lieku Tibsovo na 250 mg denne až do úpravy toxicity, potom pokračujte v dávke 500 mg denne.</li> <li>• V prípade návratu toxicity 3. stupňa (tretíkrát) alebo toxicity 4. stupňa ukončíte podávanie lieku Tibsovo.</li> </ul>

1. stupeň je mierny, 2. stupeň stredne závažný, 3. stupeň závažný a 4. stupeň život ohrozujúci.

### Osobitné populácie

#### *Starší ľudia*

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov, pozri časti 4.8 a 5.2) nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú dostupné žiadne údaje pre pacientov vo veku 85 rokov a viac.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou (eGFR  $\geq$  60 až < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo stredne ťažkou (eGFR  $\geq$  30 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebola odporúčaná dávka stanovená. Liek Tibsovo sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A) nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughove triedy B a C) nebola odporúčaná dávka stanovená. Liek Tibsovo sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Tibsovo u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Liek Tibsovo je určený na perorálne použitie.

Tablety sa užívajú raz denne približne v rovnakom čase každý deň. Pacienti nemajú nič konzumovať 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití tabliet (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

Pacienti sa majú počas liečby vyhýbať konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, aby neprehľadali silikagelové vysušadlo, ktoré sa nachádza vo fľaši s tabletami (pozri časť 6.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 alebo dabigatranu (pozri časť 4.5).

Vrodený syndróm dlhého QT intervalu.

Náhle úmrtie alebo polymorfná komorová arytmia v rodinnej anamnéze.

QT/QTc interval > 500 ms, bez ohľadu na metódu korekcie (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Diferenciačný syndróm u pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou

Pri liečbe ivozidenibom bol hlásený diferenciačný syndróm (pozri časť 4.8). Neliečený diferenciačný syndróm môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný (pozri nižšie a časť 4.2). Diferenciačný syndróm je spojený s rýchlou proliferáciou a diferenciáciou myeloidných buniek. Príznaky zahŕňajú neinfekčnú leukocytózu, periférny edém, pyrexiu, dyspnoe, pleurálnu efúziu, hypotenziu, hypoxiu, pľúcny edém, pneumonitídu, perikardiálnu efúziu, vyrážku, preťaženie tekutinami, syndróm z rozpadu nádoru a zvýšenú hladinu kreatinínu. Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch diferenciačného syndrómu, a že v prípade výskytu uvedených príznakov majú okamžite kontaktovať svojho lekára. Je potrebné informovať pacienta, aby nosil kartu pacienta vždy pri sebe.

Pri podozrení na diferenciačný syndróm podávajte systémové kortikosteroidy a začnite hemodynamické monitorovanie až do ústupu príznakov - minimálne počas 3 dní.

Pri leukocytóze začnite podávať liečbu hydroxykarbamidom podľa štandardných postupov v zariadení a vykonávať leukaferézu podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.5).

Dávku kortikosteroidov a hydroxykarbamidu znížte až po odstránení príznakov. Pri predčasnom ukončení podávania liečby kortikosteroidmi a/alebo hydroxykarbamidom sa príznaky diferenciačného syndrómu môžu vrátiť. Liečbu liekom Tibsovo prerušte, ak závažné prejavy/príznaky pretrvávajú viac než 48 hodín po začatí podávania systémových kortikosteroidov a v liečbe ivozidenibom 500 mg raz denne pokračujte, až keď budú prejavy/príznaky stredne ťažké alebo miernejšie a po zlepšení klinického stavu pacienta.

### Predĺženie QTc intervalu

Pri liečbe ivozidenibom bolo hlásené predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8). EKG musí byť vykonané pred začatím liečby a najmenej raz týždenne počas prvých 3 týždňov liečby a potom raz mesačne, ak QTc interval zostane na úrovni  $\leq 480$  ms (pozri časť 4.2). Všetky abnormality sa majú ihneď liečiť (pozri časť 4.2). Ak to vyžaduje symptomatológia, EKG sa má vykonať podľa klinickej indikácie. V prípade silného vracania a/alebo hnačky sa musí vykonať hodnotenie abnormalít sérových elektrolytov, najmä hypokaliémie a horčička.

Pacienti majú byť informovaní o riziku predĺženia QT intervalu, o jeho prejavoch a príznakoch (palpitácia, závrat, synkopa alebo dokonca zastavenie srdca) a má sa im odporučiť, aby v prípade ich výskytu okamžite kontaktovali svojho lekára.

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, alebo stredných či silných inhibítorov CYP3A4, môže zvýšiť riziko predĺženia QTc intervalu a je potrebné sa mu počas liečby liekom Tibsovo podľa možnosti vyhnúť. Ak vhodná alternatíva nie je možná, pacienti majú byť liečení opatrne a starostlivo monitorovaní z hľadiska predĺženia QTc intervalu. EKG sa má vykonať pred súbežným podávaním a týždenným monitorovaním počas najmenej 3 týždňov a následne podľa klinickej indikácie. Odporúčaná dávka ivozidenibu sa má znížiť na 250 mg raz denne, ak sa podávaniu stredných alebo silných inhibítorov CYP3A4 nedá vyhnúť (pozri časti 4.2 a 4.5).

Ak je klinicky indikované podávanie furosemidu (substrátu OAT3) na liečbu prejavov/príznakov diferenciačného syndrómu, u pacientov sa majú starostlivo sledovať hladiny elektrolytov a predĺženie QTc intervalu.

Pacienti s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo abnormálnymi hladinami elektrolytov majú byť počas liečby ivozidenibom starostlivo monitorovaní a pravidelne sa u nich má vyšetrovať EKG a monitorovať hladiny elektrolytov.

Liečba liekom Tibsovo sa má natrvalo ukončiť, ak sa u pacientov vyvinie predĺženie QTc intervalu s prejavmi alebo príznakmi život ohrozujúcej arytmie (pozri časť 4.2).

Ivozidenib sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú hladinu albumínu pod normálnym rozmedzím alebo majú podváhu.

### Ťažká porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť ivozidenibu. Liek Tibsovo sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughove triedy B a C) nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť ivozidenibu. Liek Tibsovo sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.2 a 5.2).

Liek Tibsovo sa má u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene používať opatrne (Child-Pughova trieda A) (pozri časť 4.8).

#### CYP3A4 substráty

Ivozidenib indukuje CYP3A4, a preto môže znížiť systémovú expozíciu substrátom CYP3A4. Ak sa nedá vyhnúť použitiu itraconazolu alebo ketokonazolu, pacienti majú byť sledovaní kvôli strate antimykotickej účinnosti (pozri časť 4.5).

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku sa majú pred začiatkom liečby liekom Tibsovo podrobiť tehotenskému testu a počas liečby majú zabrániť otehotneniu (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku a muži, ktorých partnerka je vo fertilnom veku, majú počas liečby liekom Tibsovo a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Ivozidenib môže znižovať systémové koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, a preto sa odporúča súbežné používanie bariérovej antikoncepcnej metódy (pozri časti 4.5 a 4.6).

#### Laktózová intolerancia

Liek Tibsovo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou sa majú vyhnúť užívaniu tohto lieku.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vplyv iných liekov na ivozidenib

##### Silné induktory CYP3A4

Ivozidenib je substrát CYP3A4. Predpokladá sa, že súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicínu, ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*)) znižuje koncentrácie ivozidenibu v plazme a počas liečby liekom Tibsovo je kontraindikované (pozri časť 4.3). Klinické štúdie hodnotiace farmakokinetiku ivozidenibu v prítomnosti induktora CYP3A4 neboli vykonané.

##### Stredné alebo silné inhibítory CYP3A4

U zdravých jedincov podanie jednej dávky ivozidenibu 250 mg a itraconazolu 200 mg raz denne počas 18 dní zvýšilo AUC ivozidenibu o 169 % (90 % CI: 145, 195) bez zmeny  $C_{max}$ . Súbežné podávanie stredných alebo silných inhibítorov CYP3A4 zvyšuje koncentrácie ivozidenibu v plazme. To môže zvyšovať riziko predĺženia QTc intervalu a vždy sa majú počas liečby liekom Tibsovo zvážiť vhodné alternatívy, ktoré nie sú strednými alebo silnými inhibítormi CYP3A4. Ak vhodná alternatíva nie je možná, pacienti majú byť liečení opatrne a starostlivo monitorovaní z hľadiska predĺženia QTc



intervalu. Ak sa používaniu stredných alebo silných inhibítorov CYP3A4 nie je možné vyhnúť, odporúčaná dávka ivozidenibu sa má znížiť na 250 mg raz denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

- Medzi stredné inhibítory CYP3A4 patria: aprepitant, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, flukonazol, grapefruit a grapefruitová šťava, isavukonazol, verapamil.
- Medzi silné inhibítory CYP3A4 patria: klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, ritonavir, vorikonazol.

#### Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval

Súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (napr. antiarytmiká, fluorochinolóny, antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub>, triazolové antimykotiká), môžu zvyšovať riziko predĺženia QTc intervalu a ak je to možné, je potrebné sa im počas liečby liekom Tibsovo vyhnúť. Ak vhodná alternatíva nie je možná, pacienti majú byť liečení opatrne a starostlivo monitorovaní z hľadiska predĺženia QTc intervalu (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Účinok ivozidenibu na iné lieky

##### Interakcie s transportérmi

Ivozidenib je inhibítorom P-gp a má potenciál indukovať P-gp. Z tohto dôvodu môže meniť systémovú expozíciu liečivám, ktoré sú transportované prevažne pomocou P-gp (napr. dabigatran). Súbežné podávanie dabigatranu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ivozidenib je inhibítorom OAT3, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B3 (OATP1B3). Preto môže zvyšovať systémovú expozíciu substrátom OAT3 alebo OATP1B1/1B3. Súbežnému podávaniu substrátov OAT3 (napr. benzylpenicilínu, furosemidu) alebo citlivých substrátov OATP1B1/1B3 (napr. atorvastatínu, pravastatínu, rosuvastatínu) je potrebné sa počas liečby liekom Tibsovo podľa možnosti vyhnúť (pozri časť 5.2). Ak vhodná alternatíva nie je možná, pacienti majú byť liečení opatrne. Ak je klinicky indikované podávanie furosemidu na liečbu prejavov/príznakov diferenciačného syndrómu, u pacientov sa majú starostlivo sledovať poruchy rovnováhy hladiny elektrolytov a predĺženie QTc intervalu.

##### Indukcia enzýmov

##### Enzýmy cytochrómu P450 (CYP)

Ivozidenib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a môže indukovať CYP2C19. Z tohto dôvodu môže znižovať systémovú expozíciu substrátom týchto enzýmov. Počas liečby liekom Tibsovo sa majú zvážiť vhodné alternatívy, ktoré nie sú substrátmi CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 alebo CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom alebo substrátmi CYP2C19. Ak sa takýmto liekom nie je možné vyhnúť, u pacientov sa má monitorovať strata účinnosti substrátu (pozri časť 5.2).

- Medzi substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom patria: alfentanil, cyklosporín, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus, takrolimus.
- Medzi substráty CYP2B6 s úzkym terapeutickým indexom patria: cyklofosfamid, ifosfamid, metadón.
- Medzi substráty CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom patria: paklitaxel, pioglitazón, repaglinid.
- Medzi substráty CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom patria: fenytoín, warfarín.
- Medzi substráty CYP2C19 patrí omeprazol.

Itraconazol ani ketokonazol sa nemajú užívať súbežne s liekom Tibsovo kvôli predpokladanej strate antimykotickej účinnosti.

Ivozidenib môže znižovať systémové koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, a preto sa odporúča súbežné používanie bariérovej antikoncepcie najmenej 1 mesiac po poslednej dávke (pozri časti 4.4 a 4.6).

#### *Uridindifosfátglukuronyltransferázy (UGT)*

Ivozidenib má potenciál indukovať UGT, a preto môže znižovať systémovú expozíciu substrátom týchto enzýmov (napr. lamotrigínu, raltegraviru). Počas liečby liekom Tibsovo sa majú zvážiť vhodné alternatívy, ktoré nie sú substrátmi UGT. Ak sa takýmto liekom nie je možné vyhnúť, u pacientov sa má monitorovať strata účinnosti substrátu UGT (pozri časť 5.2).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertilnom veku sa majú pred začiatkom liečby liekom Tibsovo podrobiť tehotenskému testu a počas liečby majú zabrániť otehotneniu (pozri časť 4.4).

Ženy vo fertilnom veku a muži, ktorých partnerka je vo fertilnom veku, majú počas liečby liekom Tibsovo a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Ivozidenib môže znižovať systémové koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, a preto sa odporúča súbežné používanie alternatívnej antikoncepčnej metódy, napríklad bariérovej antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Gravidita

Neexistujú adekvátne údaje o používaní ivozidenibu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Používanie lieku Tibsovo počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, sa neodporúča. Pacienti majú byť informovaní o potenciálnom riziku pre plod, ak sa liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka (alebo partnerka liečeného pacienta mužského pohlavia) otehotnie počas liečby alebo počas jedného mesiaca po poslednej dávke.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa ivozidenib a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Nevykonali sa žiadne štúdie na zvieratách na posúdenie vylučovania ivozidenibu a jeho metabolitov do mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Počas liečby liekom Tibsovo a najmenej počas 1 mesiaca po poslednej dávke je potrebné prerušiť dojčenie.

#### Fertilita

Neexistujú údaje o vplyve ivozidenibu na fertilitu u ľudí. Nevykonali sa žiadne štúdie fertility na zvieratách s cieľom posúdiť účinok ivozidenibu. V štúdiu toxicity s opakovanou dávkou počas 28 dní boli pozorované nežiaduce účinky na reprodukčné orgány (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto účinkov nie je známy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ivozidenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich ivozidenib boli hlásené únava a závrat (pozri časť 4.8), čo sa má zvážiť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia v kombinácii s azacitidínom

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli vracanie (40 %), neutropénia (31 %), trombocytopénia (28 %), predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (21 %), nespavosť (19 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli diferenciačný syndróm (8 %) a trombocytopénia (3 %).

U pacientov liečených ivozidenibom v kombinácii s azacitidínom bola frekvencia ukončenia liečby ivozidenibom kvôli nežiaducim reakciám na úrovni 6 %. Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby boli predĺženie QT intervalu na EKG (1 %), nespavosť (1 %), neutropénia (1 %) a trombocytopénia (1 %).

Frekvencia prerušenia podávania ivozidenibu kvôli nežiaducim reakciám bola 35 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu dávkovania boli neutropénia (24 %), predĺženie QT intervalu na EKG (7 %), trombocytopénia (7 %), leukopénia (4 %) a diferenciačný syndróm (3 %).

Frekvencia zníženia dávky ivozidenibu kvôli nežiaducim reakciám bola 19 %. Nežiaduce účinky vedúce k zníženiu dávky boli predĺženie QT intervalu na EKG (10 %), neutropénia (8 %) a trombocytopénia (1 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich reakcií vychádzajú zo štúdie AG120-C-009, do ktorej bolo zaradených 72 pacientov s novodiagnostikovanou AML. Účastníci boli randomizovaní a liečení ivozidenibom (500 mg denne) v kombinácii s azacitidínom. Medián dĺžky liečby liekom Tibsovo bol 8 mesiacov (rozpätie od 0,1 do 40,0 mesiacov). Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin, pričom podiel udalostí nežiaducej reakcie môže mať iné príčiny ako ivozidenib, ako napríklad ochorenie, iné lieky alebo nesúvisiace príčiny.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2 – Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí boli liečení ivozidenibom v kombinácii s azacitidínom v klinickej štúdií AG120-C009 (N = 72)**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Diferenciačný syndróm, leukocytóza, trombocytopénia, neutropénia
	Časté	Leukopénia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Nespavosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat
	Časté	Periférna neuropatia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie <sup>1</sup>
	Časté	Orofaryngeálna bolesť
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť v končatine, artralgia, bolesť chrbta
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Predĺženie QT intervalu na EKG

<sup>1</sup> Zoskupený pojem zahŕňa vracanie a napínanie na vracanie.

Predtým liečený, lokálne pokročilý alebo metastatický cholangiokarcinóm

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli únava (43 %), nevoľnosť (42 %), bolesť brucha (35 %), hnačka (35 %), znížená chuť do jedla (24 %), ascites (23 %), vracanie (23 %), anémia (19 %) a vyrážka (15 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli ascites (2 %), hyperbilirubinémia (2 %) a cholestatická žltáčka (2 %).

U pacientov liečených ivozidenibom bola frekvencia ukončenia liečby kvôli nežiaducim reakciám na úrovni 2 %. Nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli ascites (1 %) a hyperbilirubinémia (1 %).

Frekvencia prerušenia podávania ivozidenibu kvôli nežiaducim reakciám bola 16 %. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu dávkovania boli hyperbilirubinémia (3 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (3 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (3 %), ascites (2 %) a únava (2 %).

Frekvencia zníženia dávky ivozidenibu kvôli nežiaducim reakciám bola 4 %. Nežiaduce účinky vedúce k zníženiu dávky boli predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (3 %), a periférna neuropatia (1 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich reakcií vychádzajú zo štúdie AG120-C-005, ktorá zahŕňala 123 pacientov s predtým liečeným, lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom, ktorí boli randomizovaní a liečení 500 mg ivozidenibu raz denne. Medián dĺžky liečby liekom Tibsovo bol 2,8 mesiaca (rozpätie od 0,1 do 45,1 mesiaca; priemer (štandardná odchýlka [SD]) 6,7 (8,2) mesiaca).

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin, pričom podiel udalostí nežiaducej reakcie môže mať iné príčiny ako ivozidenib, ako napríklad ochorenie, iné lieky alebo nesúvisiace príčiny.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3 – Nežiaduce reakcie na liek hlásené u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom, ktorí boli liečení ivozidenibom v klinickej štúdii AG120-C005 (N = 123)**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Periférna neuropatia, bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Ascites, hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Cholestatická žltáčka, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka <sup>1</sup>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
	Časté	Pád
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

	Časté	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, znížený počet bielych krviniek, znížený počet krvných doštičiek
--	-------	--

<sup>1</sup> Zoskupený pojem zahŕňa vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, erytém, makulárnu vyrážku, generalizovanú exfoliačnú dermatitídu, kožný výsev v reakcii na liek a precitlivenosť na liek.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Diferenciačný syndróm u pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou (pozri časti 4.2 a 4.4)*

V štúdií AG120-C-009 sa u 72 pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí boli liečení liekom Tibsovo v kombinácii s azacitidínom, vyskytol diferenciačný syndróm u 14 %. Žiadny pacient kvôli diferenciačnému syndrómu neukončil liečbu ivozidenibom a u malého počtu pacientov bolo potrebné prerušiť dávkovanie (3 %) kvôli liečbe prejavov/príznakov. Všetci 10 pacienti, u ktorých sa objavil diferenciačný syndróm, sa po liečbe alebo po prerušení dávkovania lieku Tibsovo zotavili. Medián času do nástupu diferenciačného syndrómu predstavoval 20 dní. Diferenciačný syndróm sa vyskytol už po 3 dňoch a až do 46 dní po začiatku liečby počas kombinovanej terapie.

#### *Predĺženie QTc intervalu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5)*

V štúdií AG120-C-009 bolo u 72 pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí boli liečení ivozidenibom v kombinácii s azacitidínom, hlásené predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme u 21 % pacientov; 11 % pacientov malo reakcie 3. alebo vyššieho stupňa. U pacientov liečených ivozidenibom v kombinácii s azacitidínom, ktorí sa podrobili najmenej jednému EKG vyšetreniu od začiatku štúdie, sa v 15 % zistil QTc interval > 500 ms a 24 % pacientov zaznamenalo nárast QTc o > 60 ms od začiatku štúdie. Jedno percento (1 %) pacientov ukončilo liečbu ivozidenibom kvôli predĺženiu QT intervalu na EKG. Prerušenie alebo zníženie dávkovania bolo potrebné u 7 % resp. 10 % pacientov. Medián času do nástupu predĺženia QT intervalu u pacientov liečených ivozidenibom bol 29 dní. Predĺženie QT intervalu na EKG sa vyskytlo po 1 dni a až do 18 mesiacov po začiatku liečby.

V štúdií AG120-C-005 u 123 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom, ktorí boli liečení ivozidenibom v monoterapii, bolo u 10 % hlásené predĺženie QTc intervalu na EKG; 2 % mali reakcie 3. alebo vyššieho stupňa. Na základe analýzy EKG vyšetrení mali 2 % pacientov QTc interval > 500 ms a 5 % malo predĺženie QTc intervalu o > 60 ms od začiatku štúdie. Zníženie dávky na liečbu prejavov/príznakov bolo potrebné u 3 % pacientov. Medián času do nástupu predĺženia QT intervalu u pacientov liečených ivozidenibom v monoterapii bol 28 dní. Predĺženie QT intervalu na EKG sa vyskytlo po 1 dni a až do 23 mesiacov po začiatku liečby.

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda B a C) nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť ivozidenibu. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A) bol pozorovaný trend vyššieho výskytu nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa toxicita pravdepodobne prejaví ako zhoršenie nežiaducich reakcií spojených s ivozidenibom (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a má im byť poskytnutá vhodná podporná starostlivosť (pozri časti 4.2 a 4.4). Na predávkovanie ivozidenibom neexistuje žiadna špecifická protilátka.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká; iné cytostatiká

ATC kód: L01XX62

#### Mechanizmus účinku

Ivozidenib je inhibítorom mutovaného enzýmu IDH1. Mutovaný enzým IDH1 premieňa alfa-ketoglutarát ( $\alpha$ -KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), ktorý blokuje diferenciáciu buniek a podporuje tumorigenézu pri hematologických aj nehematologických malignitách. Mechanizmus účinku ivozidenibu, okrem jeho schopnosti redukovať 2-HG a obnoviť diferenciáciu buniek, nie je v jednotlivých indikáciách úplne známy.

#### Farmakodynamické účinky

Ivozidenib v dávke 500 mg viackrát denne znižuje koncentrácie 2-HG v plazme u pacientov s hematologickými malignitami a cholangiokarcinómom s mutáciou IDH1 na hladiny, ktoré sa približovali k hladinám pozorovaným u zdravých jedincov. V kostnej dreni pacientov s hematologickými malignitami a v biopsii nádoru pacientov s cholangiokarcinómom bolo priemerné (% koeficient variácie [% CV]) zníženie koncentrácie 2-HG 93,1 % (11,1 %) resp. 82,2 % (32,4 %).

Pri použití modelu QTc s koncentráciou ivozidenibu bolo predpokladané od koncentrácie závislé predĺženie QTc intervalu približne na úrovni 17,2 ms (90 % CI: 14,7; 19,7) v rovnovážnom stave  $C_{max}$  podľa analýzy 173 pacientov s AML, ktorí dostávali 500 mg ivozidenibu raz denne. Od koncentrácie závislé predĺženie QTc intervalu približne na úrovni 17,2 ms (90 % CI: 14,3; 20,2) bolo pozorované v rovnovážnom stave  $C_{max}$  po dávke 500 mg denne na základe analýzy 101 pacientov s cholangiokarcinómom, ktorí dostávali ivozidenib 500 mg denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Klinická účinnosť

##### Novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia v kombinácii s azacitidínom

Účinnosť a bezpečnosť lieku Tibsovo bola hodnotená v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií (AG120-C-009) u 146 dospelých pacientov s predtým neliečenou AML s mutáciou IDH1, ktorí neboli spôsobilí na intenzívnu indukčnú chemoterapiu, na základe najmenej jedného z nasledujúcich kritérií: 75 alebo viac rokov, status výkonnosti podľa skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na úrovni 2, závažné ochorenie srdca alebo pľúc, porucha funkcie pečene s hladinou bilirubínu > 1,5-násobne vyššou ako horný limit normálu, klírens kreatinínu < 45 ml/min alebo iná komorbidita. U všetkých jedincov sa centrálné vykonala analýza gémovej mutácie IDH1 z kostnej drene a/alebo periférnej krvi použitím testu Abbott RealTime™ IDH1. Pacienti boli randomizovaní na užívanie lieku Tibsovo 500 mg alebo zodpovedajúceho placeba perorálne raz denne s azacitidínom 75 mg/m<sup>2</sup> denne subkutánne alebo intravenózne počas 1 týždňa každé 4 týždne až do skončenia štúdie, progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Medián veku pacientov liečených liekom Tibsovo bol 76 rokov (rozpätie: 58 až 84); 58 % tvorili muži; 21 % ázijského, 17 % beloškého pôvodu, 61 % neuvedeného pôvodu a ich výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (19 %), 1 (44 %) alebo 2 (36 %). Sedemdesiatpäť percent pacientov malo novodiagnostikovanú AML. Pacienti mali zdokumentované priaznivé (4 %), stredné (67 %) alebo

nepriaznivé/iné (26 %) cytogenetické riziko podľa hodnotenia skúšajúcich na základe usmernení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pre klinickú prax v onkológii (2017).

Účinnosť bola založená na primárnom koncovom ukazovateli účinnosti, ktorým bolo prežívanie bez udalosti (EFS), merané od dátumu randomizácie do zlyhania liečby, relapsu po remisii alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Zlyhanie liečby bolo definované ako nedosiahnutie kompletnej remisie (CR) do 24. týždňa. Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežívanie (OS), miera CR, miera CR + CR s čiastočným hematologickým zotavením (CR + CRh) a miera objektívnej odpovede (ORR) (tabuľka 4 a obrázok 1).

**Tabuľka 4 – Výsledky účinnosti u pacientov s novodiagnostikovanou AML v kombinácii s azacitidínom**

Cieľový parameter	Ivozidenib (500 mg denne) + azacitidín N = 72	Placebo + azacitidín N = 74
<b>Prežívanie bez udalosti</b> , udalosti (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Zlyhanie liečby	42 (58,3)	59 (79,7)
Relaps	3 (4,2)	2 (2,7)
Smrť	1 (1,4)	1 (1,4)
Pomer rizík <sup>1</sup> (95 % CI)	0,33 (0,16; 0,69)	
<b>OS</b> udalosti (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Medián OS (95% CI) mesiace	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Pomer rizík <sup>1</sup> (95 % CI)	0,44 (0,27; 0,73)	
<b>CR</b> , n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % CI <sup>2</sup>	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Pomer šancí <sup>3</sup> (95 % CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
<b>Miera CR + CRh</b> , n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % CI <sup>2</sup>	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Pomer šancí <sup>3</sup> (95 % CI)	5,01 (2,32; 10,81)	
<b>Miera CR + CRi</b> , n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 % CI <sup>2</sup>	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Pomer šancí <sup>3</sup> (95 % CI)	5,90 (2,69; 12,97)	

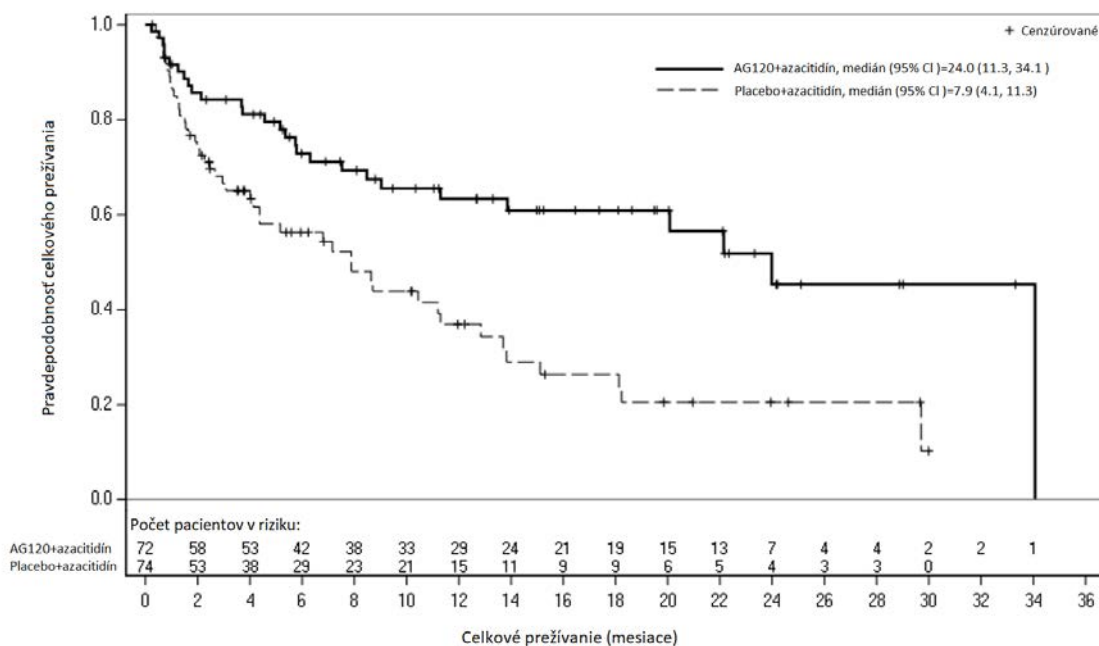
CI: interval spoľahlivosti; CR = kompletná remisia; CRh = kompletná remisia s čiastočným hematologickým zotavením; CRi = kompletná remisia s neúplným hematologickým zotavením; OS = celkové prežívanie; PR = čiastočná odpoveď.

<sup>1</sup> Pomer rizík je odhadnutý pomocou Coxovho modelu proporčných rizík stratifikovaného podľa stratifikačných faktorov randomizácie (stav AML a geografická oblasť) s PBO + AZA ako denominátorom.

<sup>2</sup> Percento CI je vypočítané pomocou (presnej binomiálnej) Clopperovej a Pearsonovej metódy.

<sup>3</sup> Cochran-Mantel-Haenszelov (CMH) odhad pomeru šancí je vypočítaný pomocou PBO + AZA ako denominátorov.

**Obrázok 1 Kaplan Meierov graf celkového prežívania (OS)**



AG120 = ivozidenib

Aktualizovaná OS analýza, vykonaná v 64,2 % (N = 95) prípadoch, potvrdila prínos pre celkové prežívanie pre Tibsovo v kombinácii s azacitidínom v porovnaní s placebom v kombinácii s azacitidínom, a to s mediánom OS 29,3 mesiacov v porovnaní s 7,9 mesiacmi (HR = 0,42; 95 % CI: 0,27 až 0,65;).

*Predtým liečený, lokálne pokročilý alebo metastatický cholangiokarcinóm*

Účinnosť lieku Tibsovo sa hodnotila v randomizovanom (2:1), multicentrickom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy 3 s kontrolou placebom (štúdia AG120-C-005). Štúdie sa zúčastnilo 185 dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom s mutáciou IDH1 R132, ktorých ochorenie progredovalo po 1, ale najviac 2 predchádzajúcich režimoch liečby vrátane najmenej jedného režimu zahŕňajúceho gemcitabín alebo 5-FU a očakávaným prežívaním  $\geq$  3 mesiace.

Pacienti boli randomizovaní buď na liek Tibsovo 500 mg perorálne raz denne, alebo zodpovedajúce placebo až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa počtu predchádzajúcich režimov liečby (1 alebo 2). Spôsobili pacienti, ktorí boli randomizovaní na placebo, mohli prejsť na liek Tibsovo po zdokumentovanej rádiografickej progresii ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho. Na základe biopsie nádorového tkaniva sa u všetkých jedincov centrálne vykonala analýza gémovej mutácie IDH1 použitím Oncomine™ Dx Target testu.

Medián veku bol 62 rokov (rozpätie: 33 až 83). Väčšinu pacientov tvorili ženy (63 %), 57 % bolo beloškého pôvodu a 37 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 (37 %) alebo 1 (62 %). Všetci pacienti absolvovali aspoň 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby a 47 % absolvovalo dve predchádzajúce línie. Väčšina pacientov mala v čase diagnostikovania intrahepatálny cholangiokarcinóm (91 %) a 92 % malo metastatické ochorenie. Naprieč oboma ramenami malo 70 % pacientov mutáciu R132C, 15 % malo mutáciu R132L, 12 % mutáciu R132G, 1,6 % malo mutáciu R132S a 1,1 % malo mutáciu R132H.

Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) stanovené nezávislým rádiologickým pracoviskom (IRC) podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych nádorov (RECIST) v1.1. Prežívanie bez progresie bolo definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkolvek príčiny.



Sekundárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). V súlade s protokolom prešiel veľký počet pacientov (70,5 %) v skupine s placebom na užívanie lieku Tibsovo po rádiografickej progresii ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

**Tabuľka 5 – Výsledky účinnosti u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým cholangiokarcinómom**

Cieľový parameter	Ivozidenib (500 mg denne)	Placebo
<b>Prežívanie bez progresie (PFS) podľa hodnotenia IRC</b>	<b>N = 124</b>	<b>N = 61</b>
<b>Udalosti, n (%)</b>	76 (61)	50 (82)
Progresia ochorenia	64 (52)	44 (72)
Smrť	12 (10)	6 (10)
<b>Medián PFS, mesiace (95 % CI)</b>	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
<b>Pomer rizík (95 % CI)<sup>1</sup></b>	0,37 (0,25; 0,54)	
<b>P-hodnota<sup>2</sup></b>	<0,0001	
<b>Miera PFS (%)<sup>3</sup></b>		
6 mesiacov	32,0	NE
12 mesiacov	21,9	NE
	<b>Ivozidenib (500 mg denne)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Celkové prežívanie<sup>4</sup></b>	<b>N = 126</b>	<b>N = 61</b>
<b>Úmrtia, n (%)</b>	100 (79)	50 (82)
<b>Medián OS (mesiace, 95 % CI)</b>	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
<b>Pomer rizík (95 % CI)<sup>1</sup></b>	0,79 (0,56; 1,12)	
<b>P-hodnota<sup>2</sup></b>	0,093	

IRC: nezávislé rádiologické pracovisko; CI: interval spoľahlivosti; NE = nemožno odhadnúť.

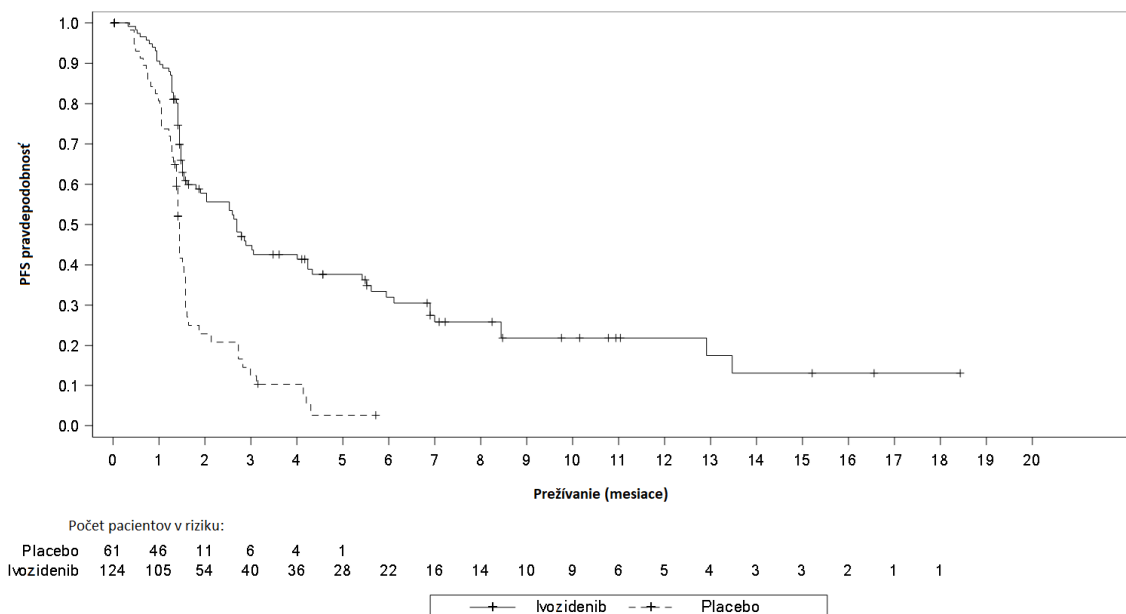
<sup>1</sup> Pomer rizík je vypočítaný na základe stratifikovaného Coxovho regresného modelu. Stratifikačným faktorom je počet predchádzajúcich línií liečby v čase randomizácie.

<sup>2</sup> P-hodnota je vypočítaná na základe jednostranného stratifikovaného log-rank testu bez úpravy crossoveru. Stratifikačným faktorom je počet predchádzajúcich línií liečby v čase randomizácie.

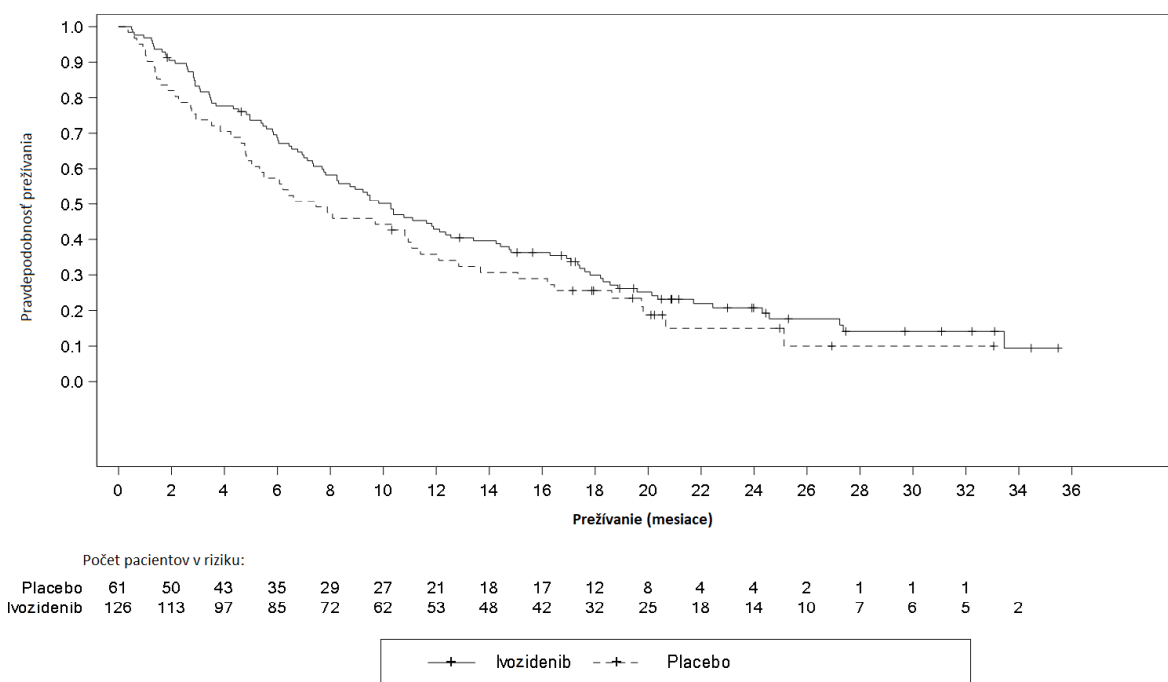
<sup>3</sup> Podľa Kaplan-Meierovho odhadu. Žiadni pacienti randomizovaní na placebo nedosiahli PFS trvaní 6 alebo viac mesiacov.

<sup>4</sup> Výsledky OS sú založené na finálnej analýze OS (na základe 150 úmrtí; uzávierka údajov: 30. mája 2020), ktorá bola vykonaná 16 mesiacov po finálnej analýze PFS (uzávierka údajov: 31. januára 2019).

**Obrázok 2: Kaplan-Meierov graf prežívania bez progresie (PFS) podľa IRC**



**Obrázok 3: Kaplan-Meierov graf celkového prežívania**



### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Tibsovo vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe všetkých ochorení zahrnutých do kategórie malígnych novotvarov (okrem nádorov centrálného nervového systému, hematopoetických novotvarov a novotvarov lymfoidného tkaniva) a v liečbe malígnych novotvarov centrálného nervového systému.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Tibsovo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie v liečbe akútnej myeloblastovej leukémie (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

K charakteristike klinickej farmakológie ivozidenibu prispelo spolu 10 klinických štúdií. Päť štúdií sa vykonalo u zdravých jedincov a 3 štúdie sa vykonali u pacientov s pokročilými malignitami vrátane 2 štúdií u pacientov s cholangiokarcinómom. Dve štúdie boli vykonané u pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí užívali ivozidenib v kombinácii s azacitidínom. Farmakokinetické parametre sa vyhodnocovali v plazme a moči. Farmakodynamické parametre sa vyhodnocovali v plazme, moči, biopsii nádoru a kostnej dreni (len v prípade štúdií u pacientov s pokročilými malignitami).

Farmakokinetika ivozidenibu 500 mg v rovnovážnom stave bola u pacientov s novodiagnostikovanou AML a cholangiokarcinómom porovnateľná.

### Absorpcia

Po jednej perorálnej dávke 500 mg bol medián času do dosiahnutia  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) približne 2 hodiny u pacientov s novodiagnostikovanou AML liečených kombináciou ivozidenibu a azacitidínu a u pacientov s cholangiokarcinómom.

U pacientov s novodiagnostikovanou AML liečených kombináciou ivozidenibu (denná dávka 500 mg) a azacitidínu bola priemerná  $C_{max}$  v rovnovážnom stave 6 145 ng/ml (CV%: 34) a priemerná AUC v rovnovážnom stave bola 106 326 ng·h/ml (CV%: 41).

U pacientov s cholangiokarcinómom bola priemerná  $C_{max}$  4 060 ng/ml (%CV: 45) po jednej dávke 500 mg a 4 799 ng/ml (CV%: 33) v rovnovážnom stave v prípade 500 mg denne. AUC bola 86 382 ng·h/ml (CV%: 34).

Pomer akumulácie liečiva bol približne 1,6 pri AUC a 1,2 pri  $C_{max}$  u pacientov s novodiagnostikovanou AML liečených kombináciou ivozidenibu a azacitidínu a približne 1,5 pri AUC a 1,2 pri  $C_{max}$  u pacientov s cholangiokarcinómom počas jedného mesiaca, keď bol ivozidenib podávaný v dávke 500 mg denne. Ustálené hladiny v plazme sa dosiahli do 14 dní pri dávkovaní raz denne.

Výrazné zvýšenia  $C_{max}$  (o približne 98 %; 90 % CI: 79, 119) a  $AUC_{inf}$  (o približne 25 %) ivozidenibu sa pozorovali u zdravých jedincov po podaní jednej dávky s jedlom s vysokým obsahom tuku (približne 900 až 1 000 kalórií, 56 % až 60 % tuku) (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je priemerný zdanlivý objem distribúcie ivozidenibu v rovnovážnom stave ( $V_c/F$ ) 3,20 l/kg (CV%: 47,8) u pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí boli liečení kombináciou ivozidenibu a azacitidínu, a 2,97 l/kg (CV%: 25,9) u pacientov s cholangiokarcinómom, ktorí boli liečení ivozidenibom v monoterapii.

### Biotransformácia

Ivozidenib bol prevládajúcou zložkou (> 92 %) celkovej rádioaktivity v plazme od zdravých jedincov. Metabolizuje sa primárne oxidačnými dráhami sprostredkovanými prevažne CYP3A4 s miernym podielom N-dealkylačnej a hydrolytickej dráhy.

Ivozidenib je induktorom CYP3A4 (vrátane vlastného metabolizmu), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a môže byť induktorom CYP2C19 a UGT. Preto môže znižovať systémovú expozíciu substrátom týchto enzýmov (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).

Ivozidenib je inhibítorom P-gp *in vitro* a má potenciál ho indukovať. Z tohto dôvodu môže meniť systémovú expozíciu liečivám, ktoré sú transportované prevažne pomocou P-gp (pozri časti 4.3 a 4.5).

Z údajov *in vitro* vyplýva, že ivozidenib má potenciál byť inhibítorom OAT3, OATP1B1 a OATP1B3 v klinicky relevantných koncentráciách, a preto môže zvyšovať systémovú expozíciu voči substrátom OAT3, OATP1B1 alebo OATP1B3 (pozri časť 4.5).

### Eliminácia

U pacientov s novodiagnostikovanou AML, ktorí boli liečení kombináciou ivozidenibu a azacitidínu, bol priemerný zdanlivý klírens ivozidenibu v rovnovážnom stave 4,6 l/h (35 %) s priemerným terminálnym polčasom 98 hodín (42 %).

U pacientov s cholangiokarcinómom bol priemerný zdanlivý klírens ivozidenibu v rovnovážnom stave 6,1 l/h (31 %) s priemerným terminálnym polčasom 129 hodín (102 %).

U zdravých jedincov sa v stolici zistilo 77 % jednej perorálnej dávky ivozidenibu, z čoho 67 % bolo nezmenených. V moči sa zistilo približne 17 % jednej perorálnej dávky ivozidenibu, z čoho 10 % bolo nezmenených.

### Linearita/nelinearita

AUC a  $C_{max}$  ivozidenibu sa zvýšili spôsobom menším ako je úmerné vo vzťahu k dávke od 200 mg do 1 200 mg raz denne (0,4- až 2,4-násobok odporúčanej dávky).

### Osobitné populácie

#### Starší ľudia

U starších pacientov do 84 rokov neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivozidenibu. Farmakokinetika ivozidenibu u pacientov vo veku 85 rokov a viac nie je známa (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivozidenibu.

Farmakokinetika ivozidenibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo s poruchou funkcie obličiek, ktorá si vyžaduje dialýzu, nie je známa (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

Na základe NCI klasifikácie u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivozidenibu. Farmakokinetika ivozidenibu nie je známa u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, ani u pacientov s novodiagnostikovanou AML a s cholangiokarcinómom (pozri časť 4.2). Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene stratifikovaných podľa Child-Pughovej klasifikácie.

#### Ostatné

Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivozidenibu na základe pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti alebo statusu výkonnosti podľa ECOG.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Farmakológia bezpečnosti

Potenciál ivozidenibu predĺžovať QT interval bol preukázaný v predklinických štúdiách *in vitro* a *in vivo* v klinicky relevantných hladinách v plazme.

### Toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách na zvieratách ivozidenib v klinicky relevantných expozíciách viedol k indukcii hematologických abnormalít (hypocelularita kostnej drene, deplécia lymfoidných buniek, znížené množstvo červených krviniek spolu s extramedulárnou hematopoézou v slezine), gastrointestinálnej toxicity, nálezov v štítnej žľaze (hypertrofia/hyperplázia folikulárnych buniek u potkanov), toxicity pečene (zvýšené aminotransferázy, zvýšená hmotnosť, hepatocelulárna hypertrofia a nekróza u potkanov, a hepatocelulárna hypertrofia spojená so zvýšenou hmotnosťou pečene u opíc) a nálezov na obličkách (tubulárna vakuolizácia a nekróza u potkanov).

Toxické účinky pozorované na hematologický systém, gastrointestinálny systém a obličky boli reverzibilné, zatiaľ čo toxické účinky pozorované na pečeni, slezine a štítnej žľaze boli stále prítomné na konci obdobia zotavenia.

### Genotoxicita a karcinogenita

Ivozidenib nebol mutagénny ani klastogénny v obvyklých testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo*. Štúdie karcinogenity s ivozidenibom sa nevykonali.

### Reprodukčná a vývojová toxicita

Štúdie fertility s ivozidenibom sa nevykonali. V 28-dňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch bola u samíc pozorovaná atrofia maternice v netolerovaných dávkach rovnajúcich sa približne 1,7-násobku klinickej expozície (na základe AUC) a bola reverzibilná po 14-dňovej dobe zotavenia. U samcov bola pozorovaná testikulárna degenerácia v netolerovaných dávkach rovnajúcich sa približne 1,2-násobku klinickej expozície (na základe AUC) u predčasne utratených zvierat.

V štúdiách embryofetálneho vývinu na potkanoch sa pri neprítomnosti toxicity u matky vyskytla nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia skeletu. U králikov boli pozorované toxicita u matky, spontánne potraty, znížená hmotnosť plodu, zvýšená strata po implantácii, oneskorená osifikácia skeletu a variácia vo viscerálnom vývine (malá slezina). Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že ivozidenib prechádza do placenty a nachádza sa v plazme plodu. U potkanov a králikov boli hladiny pre embryofetálny vývin bez nežiaduceho účinku 0,4-násobok a 1,4-násobok klinickej expozície (na základe AUC), v uvedenom poradí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Acetát-sukcinát hypromelózy  
Koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
Stearát horečnatý  
Laurylsíran sodný (E487)

## Filmový obal

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Monohydrát laktózy  
Triacetín  
Indigokarmín, hliníkový lak (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom a polyetylénovou (PE) tepelnou indukčnou tesniacou vložkou. Každá fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet a silikagélové vysúšadlo v nádobe z HDPE.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1728/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Tibsovo na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít, a všetkých ďalších aspektov programu, s národnou kompetentnou autoritou.

Edukačný program je určený pacientom s AML, ktorým bol predpísaný liek Tibsovo, za účelom poskytnutia informácií týkajúcich sa dôležitého identifikovaného rizika diferenciačného syndrómu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa musí uistiť, že v každom členskom štáte, v ktorom je liek Tibsovo uvedený na trh, bude všetkým pacientom, ktorí budú užívať liek Tibsovo, zabezpečený nasledujúci edukačný balíček:

Informačný balíček pre pacienta:

- Písomná informácia pre používateľa



- Karta pacienta:
  - Informácia pre pacientov s AML, že liečba liekom Tibsovo môže mať za následok diferenciačný syndróm.
  - Opis prejavov alebo symptómov bezpečnostného rizika, a kedy vyhľadať lekársku pomoc v prípade podozrenia na diferenciačný syndróm.
  - Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí pacienta liečia v ktoromkoľvek čase, vrátane núdzových stavov, že pacient užíva liek Tibsovo.
  - Kontaktné údaje na ošetrojúceho lekára, ktorý liek Tibsovo predpísal.
  - Potreba mať kartu vždy pri sebe a predložiť ju akémukoľvek zdravotníckemu pracovníkovi.

Karta pacienta bude súčasťou balenia a jej obsah bude odsúhlasený ako súčasť označenia obalu (Príloha III).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tibsovo 250 mg filmom obalené tablety  
ivozidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg ivozidenibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltajte vysúšadlo.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1728/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tibsovo 250 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**FEAŠA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Tibsovo 250 mg filmom obalené tablety  
ivozidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg ivozidenibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltajte vysúšadlo.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Les Laboratoires Servier

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/23/1728/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **KARTA PACIENTA – AKÚTNA MYELOBLASTOVÁ LEUKÉMIA**

**Tibsovo 250 mg filmom obalené tablety  
ivozidenib**

**Informácie pre pacienta liečeného na akútnu myeloblastovú leukémiu**

**Táto karta pacienta obsahuje dôležité informácie o lieku Tibsovo pre Vás a zdravotníckych pracovníkov**

- Majte túto kartu vždy pri sebe.
- Povedzte ktorémukol'vek lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, že užívate liek Tibsovo.
- Okamžite vyhľadajte pomoc lekára a ukážte mu kartu pacienta, ak sa u vás prejaví niektorý z nižšie uvedených príznakov.
- Uistite sa, že používate najnovšiu verziu tejto karty. Bude ňou karta, ktorú nájdete vo vašej najnovšej krabičke s tabletami.

### **O Vašej liečbe**

- Liek Tibsovo sa používa na liečbu dospelých s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) a je podávaný v kombinácii s ďalším protinádorovým liekom nazývaným „azacitidín“. Liek Tibsovo sa používa iba u pacientov, ktorých AML je spojená so zmenou (mutáciou) v IDH1 proteíne.
- Liek Tibsovo môže spôsobiť **vážne vedľajšie účinky**, vrátane vážneho stavu známeho ako **diferenciačný syndróm**.
- Diferenciačný syndróm môže byť život ohrozujúci, ak nie je liečený.
- Diferenciačný syndróm u pacientov s AML sa vyskytol do 46 dní po začiatku liečby.

**Okamžite vyhľadajte pomoc lekára, ak sa u vás vyskytol niektorý z uvedených príznakov diferenciačného syndrómu:**

- horúčka
- kašeľ
- ťažkosti s dýchaním
- vyrážka
- znížené močenie
- závrat
- rýchly nárast hmotnosti
- opuch rúk alebo nôh

**Viac informácií nájdete v Písomnej informácii pre používateľa lieku Tibsovo.**

### **Informácie pre zdravotníckych pracovníkov**

- U pacientov liečených liekom Tibsovo sa vyskytol diferenciačný syndróm, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny, ak nie je liečený.
- Diferenciačný syndróm u pacientov s AML sa vyskytol do 46 dní po začiatku liečby.
- Diferenciačný syndróm je spojený s rýchlou proliferáciou a diferenciáciou myeloidných buniek. Príznaky zahŕňajú:

Neinfekčnú leukocytózu, periférny edém, pyrexiiu, dyspnoe, pleurálnu efúziu, hypotenziu, hypoxiu, pľúcny edém, zápal pľúc, perikardiálnu efúziu, vyrážku, preťaženie tekutinami, syndróm spôsobený rozpadom nádoru a zvýšenú hladinu kreatinínu.

- V prípade podozrenia na diferenciačný syndróm podajte systémové kortikosteroidy a začnite hemodynamické monitorovanie až do vymiznutia príznakov a po dobu minimálne 3 dní.



**Viac informácií nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku Tibsovo.  
Prosím, vyplňte túto časť**

Meno pacienta: \_\_\_\_\_

Dátum narodenia: \_\_\_\_\_

Začiatok užívania lieku Tibsovo a dávka: \_\_\_\_\_

Predpisujúci lekár/Núdzový nemocničný kontakt: \_\_\_\_\_

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Tibsovo 250 mg filmom obalené tablety ivozidenib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Tibsovo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tibsovo
3. Ako užívať Tibsovo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tibsovo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Tibsovo a na čo sa používa**

#### **Čo je Tibsovo**

Liek Tibsovo obsahuje liečivo ivozidenib. Je to liek, ktorý sa používa na liečbu konkrétnych druhov rakoviny, ktoré obsahujú mutovaný (zmenený) gén produkujúci proteín označovaný ako IDH1, ktorý zohráva dôležitú rolu pri tvorbe energie pre bunky. Keď je IDH1 gén mutovaný, IDH1 proteín sa zmení a nefunguje správne, čo má za následok bunkové zmeny, ktoré môžu viesť k vzniku rakoviny. Tibsovo blokuje mutovanú formu proteínu IDH1 a pomáha spomaliť alebo zastaviť rast nádoru.

#### **Na čo sa Tibsovo používa**

Liek Tibsovo sa používa na liečbu dospelých s:

- akútnou myeloblastovou leukémiou (AML). Keď sa liek Tibsovo používa u pacientov s AML, bude sa podávať v kombinácii s ďalším protirakovinovým liekom, ktorý sa nazýva „azacitidín“.
- rakovinou žlčových ciest (označovaná aj ako „cholangiokarcinóm“). Liek Tibsovo sa používa samostatne na liečbu pacientov, u ktorých sa karcinóm žlčovodu rozšíril do iných častí tela a u pacientov, ktorí boli liečení najmenej jednou predchádzajúcou terapiou.

Liek Tibsovo sa používa len u pacientov, u ktorých AML alebo karcinóm žlčovodu súvisí so zmenou (mutáciou) proteínu IDH1.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tibsovo**

Skôr než lekár rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný, vykoná test, aby zistil, či máte mutáciu proteínu IDH1.

### Neužívajte Tibsovo:

- ak ste **alergický** na **ivozidenib** alebo ktorúkoľvek z **d’alších zložiek** tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak už užívate lieky ako dabigatran (liek používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín), ľubovník bodkovaný (rastlinný liek používaný na depresiu a úzkosť), rifampicín (liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií) alebo niektoré lieky používané na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín);
- ak máte vrodený problém so srdcom, ktorý sa nazýva „vrodený syndróm dlhého QTc intervalu“;
- ak máte v rodinnej anamnéze náhle úmrtie alebo abnormálny či nepravidelný tlkot srdca v spodných komorách srdca;
- ak máte závažnú abnormalitu elektrickej aktivity srdca, ktorá ovplyvňuje jeho rytmus, tzv. „predĺženie QTc intervalu“.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, liek Tibsovo neužívajte. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

### Upozornenia a opatrenia

#### Diferenciačný syndróm u pacientov s AML:

Liek Tibsovo môže u pacientov s AML vyvolať závažný stav, ktorý sa nazýva **diferenciačný syndróm**.

Ide o stav, ktorý ovplyvňuje krvinky a ak sa nelieči, môže byť život ohrozujúci.

**Okamžite vyhľadajte pomoc lekára**, ak máte po užití lieku Tibsovo niektorý z uvedených príznakov:

- horúčka,
- kašeľ,
- ťažkosti s dýchaním,
- vyrážka,
- znížené močenie,
- závrat,
- rýchly nárast hmotnosti,
- opuch rúk alebo nôh.

Môže ísť o prejavy diferenciačného syndrómu.

Balenie obsahuje kartu pacienta, ktorú musíte mať vždy pri sebe. Obsahuje dôležité informácie pre vás a zdravotníckych pracovníkov o tom, čo robiť, ak sa u vás prejaví niektorý z príznakov diferenciačného syndrómu (pozri časť 4).

#### Predĺženie QTc intervalu:

Liek Tibsovo môže vyvolať závažný stav označovaný ako **predĺženie QTc intervalu**, ktorý môže spôsobiť nepravidelný tlkot srdca a život ohrozujúce arytmie (abnormálna elektrická aktivita srdca, ktorá ovplyvňuje srdcový rytmus). Pred užívaním lieku Tibsovo a počas jeho užívania musí lekár kontrolovať elektrickú aktivitu vášho srdca (pozri „Pravidelné vyšetrenia“).

**Okamžite vyhľadajte pomoc lekára**, ak máte po užití lieku Tibsovo závrat, búšenie srdca alebo mdloby (pozri aj časť 4).

Počas liečby povedzte svojim lekárom, že užívate liek Tibsovo, skôr než začnete užívať nové lieky, pretože tieto lieky môžu zvyšovať riziko abnormálneho srdcového rytmu.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, lekár vám môže dať iné lieky na ich liečbu a môže vám povedať, aby ste liek Tibsovo na určitý čas alebo definitívne prestali užívať.

**Pred užitím lieku Tibsovo** sa porozprávajte so svojím lekárom, ak:

- máte **problémy so srdcom** alebo **problémy s abnormálnymi hladinami elektrolytov** (ako sú sodík, draslík, vápnik alebo horčík);
- ak **užívate niektoré lieky, ktoré môžu ovplyvniť srdce** (napr. lieky používané na predchádzanie arytmií, ktoré sa nazývajú antiarytmiká, niektoré antibiotiká, antimykotiká a lieky používané na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu, pozri „Iné lieky a Tibsovo“);
- ak máte problémy s obličkami;
- ak máte problémy s pečeňou.

### **Pravidelné vyšetrenia**

Lekár vás bude pred liečbou liekom Tibsovo a počas nej starostlivo sledovať. Budete sa musieť pravidelne podrobovať elektrokardiogramu (EKG; zaznamenávanie elektrickej aktivity srdca) na sledovanie vášho srdcového tepu. EKG sa podrobíte pred začiatkom liečby liekom Tibsovo, raz týždenne počas prvých troch týždňov liečby a potom raz do mesiaca. Ďalšiemu EKG sa môžete podrobiť podľa pokynov lekára. Ak začnete liečbu určitými liekmi, ktoré môžu vplyvať na srdce, EKG absolvujete pred začiatkom takejto liečby novým liekom a počas nej, ako to bude potrebné. Pred začiatkom liečby liekom Tibsovo a pravidelne počas nej absolvujete aj vyšetrenie krvi. Ak to bude potrebné, lekár vám môže znížiť dávku lieku Tibsovo, dočasne prerušiť jeho užívanie alebo ho natrvalo ukončiť.

### **Deti a dospelí**

**Nepodávajte** tento liek deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože neexistujú informácie o jeho použití v tejto vekovej kategórii.

### **Iné lieky a Tibsovo**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môžu totiž znížiť účinnosť lieku Tibsovo alebo zvýšiť riziko vedľajších účinkov alebo sa môže stať, že liek Tibsovo ovplyvní spôsob, ako tieto ďalšie lieky účinkujú.

**Povedzte svojmu lekárovi**, ak užívate najmä niektoré z nasledujúcich liekov, aby mohol rozhodnúť, či je potrebné zmeniť vašu liečbu:

- **antibiotiká** používané na bakteriálne infekcie (napr. erytromycín, klaritromycín, benzylpenicilín, ciprofloxacín, levofloxacín);
- **warfarín** (používaný na predchádzanie krvným zrazeninám);
- **lieky používané na hubové infekcie** (napr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, isavukonazol, posakonazol, vorikonazol);
- **lieky, ktoré ovplyvňujú tlkot srdca** označované ako antiarytmiká (napr. diltiazem, verapamil, chinidín);
- **lieky používané na zastavenie nevoľnosti a vracania** označované ako antiemetiká (napr. aprepitant, ondansetrón, tropisetron, granisetron);
- **lieky používané po transplantácii orgánov** označované ako imunosupresíva (napr. cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus);
- **lieky používané na HIV** (napr. raltegravir, ritonavir);
- **alfentanil** (používaný na anestéziu počas operácie);
- **fentanyl** (používaný na silnú bolesť);
- **pimozid** (používaný na schizofréniu);
- **lieky používané na rakovinu** (napr. cyklofosfamid, ifosfamid paklitaxel);
- **metadón** (používaný pri závislosti od morfinu alebo heroínu alebo pri silnej bolesti);
- **lieky používané na cukrovku 2. typu** (napr. pioglitazón, repaglinid);
- **omeprazol** (používaný na žalúdočné vredy a reflux kyseliny);
- **furosemid** (používaný na hromadenie tekutín, tzv. edém);
- **lieky používané na vysoký cholesterol** označované ako statíny (napr. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín).
- **lamotrigín** (používaný na epilepsiu).

### **Tibsovo a jedlo a nápoje**

Počas liečby liekom Tibsovo **nekonzumujte** grapefruit a grapefruitovú šťavu, pretože to môže ovplyvniť účinok tohto lieku.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Užívanie lieku Tibsovo počas tehotenstva sa neodporúča, pretože môže mať škodlivé účinky na nenarodené dieťa. Ženy v plodnom veku sa majú pred začiatkom liečby liekom Tibsovo podrobiť tehotenskému testu a počas liečby majú zabrániť otehotneniu.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak počas užívania lieku Tibsovo otehotniete, okamžite sa skontaktujte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

### **Antikoncepcia**

Liek Tibsovo sa nemá používať v tehotenstve, pretože môže mať škodlivé účinky na nenarodené dieťa. Ženy v plodnom veku alebo muži s partnerkami v plodnom veku musia počas liečby liekom Tibsovo a najmenej 1 mesiac po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu, aby zabránili otehotneniu.

Liek Tibsovo môže zabrániť správnej funkcii hormonálnej antikoncepcie. Ak vy alebo vaša partnerka používate hormonálnu antikoncepciu (napr. antikoncepčné tablety, antikoncepčné náplasti alebo implantáty), musíte **používať aj bariérovú metódu** (napr. prezervatívy alebo pesar), aby ste zabránili otehotneniu. Porozprávajte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou o tom, ktorá antikoncepčná metóda je pre vás vhodná.

### **Dojčenie**

Nie je známe, či liek Tibsovo prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom Tibsovo a najmenej počas 1 mesiaca po poslednej dávke **nedojčíte**.

### **Plodnosť**

Nie je známe, či liek Tibsovo ovplyvňuje plodnosť. Ak máte počas užívania lieku Tibsovo nejaké obavy týkajúce sa plodnosti, porozprávajte sa so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje alebo stroje. Ak sa po užití lieku Tibsovo necítite dobre, nevedzte vozidlá a nepoužívajte nástroje alebo stroje, kým sa znova nebudete cítiť dobre.

### **Tibsovo obsahuje laktózu a sodík**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktuje svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Tibsovo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná dávka je **2 tablety** (500 mg ivozidenibu) užívaná raz denne v približne **rovnakom čase každý deň**.

Lekár vám môže povedať, aby ste užívali **1 tabletu** (250 mg ivozidenibu), ak **užívate nejaké iné lieky** alebo aby ste **lepšie tolerovali možné vedľajšie účinky**.

- Tablety užívajte **bez jedla**. Nejedzte nič **2 hodiny pred** až **1 hodinu po** užití tabliet.

- Tablety prehltajte celé a zapite vodou.
- **Neprehltajte vysušadlo**, ktoré je vo fľaši. Vysušadlo chráni tablety pred vlhkosťou (pozri časť 5 a časť 6).
- Ak budete po užití zvyčajnej dávky vracať, **neužívajte** ďalšie tablety. Ďalšiu dávku užite v nasledujúci deň ako zvyčajne.

#### **Ak užijete viac lieku Tibsovo, ako máte**

Ak náhodou užijete viac tabliet, ako vám predpísal váš lekár, **okamžite vyhľadajte pomoc lekára** a vezmite si so sebou fľašu s liekom.

#### **Ak zabudnete užiť Tibsovo**

Ak zabudnete užiť dávku alebo ju neužijete v obvyklom čase, tablety užite čo možno najskôr, pokiaľ do 12 hodín nemáte užiť nasledujúcu dávku. **Neužívajte** dve dávky počas 12 hodín. Ďalšiu dávku užite v nasledujúci deň ako zvyčajne.

#### **Ako dlho užívať Tibsovo**

Tento liek máte užívať tak dlho, kým vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať. **Neprestaňte** užívať tablety, kým sa o tom najprv neporozprávate so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Závažné vedľajšie účinky**

**Okamžite vyhľadajte pomoc lekára, ak sa u vás objaví niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.** Príznaky uvedené nižšie môžu byť spôsobené závažnými stavmi, ako sú **diferenciačný syndróm** alebo **predĺženie QTc intervalu**, pričom obidva môžu byť život ohrozujúce:

#### **Diferenciačný syndróm**

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- horúčka,
- kašeľ,
- ťažkosti s dýchaním,
- vyrážka,
- znížené močenie,
- závrat,
- rýchly nárast hmotnosti,
- opuch rúk alebo nôh.

Niektoré z týchto príznakov alebo všetky môžu byť prejavmi stavu nazývaného diferenciačný syndróm (môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí). Diferenciačný syndróm sa u pacientov s AML vyskytol do 46 dní po začiatku liečby liekom Tibsovo.

### **Problémy so srdcovým rytmom (predĺženie QTc intervalu)**

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak spozorujete zmeny srdcového rytmu alebo pociťujete závrat alebo mdloby. Môže ísť o prejavy problémov so srdcom, nazývané predĺženie QT intervalu (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb).

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Obráťte sa na svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

## **Pacienti s AML**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vracanie;
- neutropénia (znížený počet neutrofilov, typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciami);
- trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaniu a vzniku modrín);
- leukocytóza (zvýšený počet bielych krviniek)
- insomnia (ťažkosti so spánkom);
- bolesť v končatine, bolesť kĺbov;
- bolesť hlavy;
- závrat;
- bolesť chrbta.

**Časté** (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 osôb):

- bolesť v ústach alebo hrdle;
- periférna neuropatia (nervové poškodenie v rukách a nohách spôsobujúce bolesť alebo zníženú citlivosť, pálenie a trpnutie);
- leukopénia (znížený počet bielych krviniek).

## **Pacienti s rakovinou žľazových ciest**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- únava;
- nevoľnosť;
- bolesti brucha;
- hnačka;
- znížená chuť do jedla;
- ascites (nahromadenie tekutiny v brušnej dutine);
- vracanie;
- anémia (znížený počet červených krviniek);
- bolesť hlavy;
- zmeny v testoch funkcie pečene (zvýšenie aspartátaminotransferázy);
- periférna neuropatia (nervové poškodenie v rukách a nohách spôsobujúce bolesť alebo zníženú citlivosť, pálenie a trpnutie);
- vyrážka;
- zvýšený bilirubín v krvi (produkt rozpadu červených krviniek), ktorý môže spôsobiť zožltnutie kože a očí.

**Časté** (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 osôb):

- znížený počet bielych krviniek;
- znížený počet krvných doštičiek;
- zmeny v testoch funkcie pečene (zvýšenie alanínaminotransferázy);
- pády;
- hyperbilirubinémia (vysoká hladina bilirubínu v krvi);
- cholestatická žltacka (nahromadenie žlče spôsobujúce zožltnutie kože alebo očí).

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Tibsovo**



Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Fľašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Vysušadlo uchovávajúte vnútri fľaše (pozri časť 6).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Tibsovo obsahuje

- Liečivo je ivozidenib. Každá tableta obsahuje 250 miligramov ivozidenibu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, acetát-sukcinát hypromelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý, laurylsíran sodný (E487), hypromelóza, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy, triacetín a indigokarmín, hliníkový lak (E132) (pozri časť 2 „Tibsovo obsahuje laktózu a sodík“).

### Ako vyzerá Tibsovo a obsah balenia

- Filmom obalené tablety sú modré, oválne, s vyrazeným označením „IVO“ na jednej strane a „250“ na druhej strane.
- Liek Tibsovo je dostupný v plastových fľašiach so 60 filmom obalenými tabletami a vysušadlom. Fľaše sú zabalené v kartónovej škatuli, každá škatuľa obsahuje 1 fľašu.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Francúzsko

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

#### 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  
Tel: +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  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.