

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tibsovo 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy odpovídající 9,5 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Modré, oválné, potahované tablety o délce přibližně 18 mm s vyraženým označením "IVO" na jedné straně a "250" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tibsovo v kombinaci s azacitidinem je indikován k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii (viz bod 5.1).

Monoterapie přípravkem Tibsovo je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu.

Dávkování

Akutní myeloidní leukémie

Doporučená dávka je 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1. – 7. den každého 28denního cyklu. První léčebný cyklus azacitidinu by měl být podán ve 100 % dávky. Doporučuje se,

aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. Ohledně dávkování a způsobu podání se prosím seznamte s kompletním souhrnem údajů o azacitidinu.

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud pacient léčbu nepřestane tolerovat.

Cholangiokarcinom

Doporučená dávka je 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně.

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud pacient léčbu nepřestane tolerovat.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud je dávka vynechána nebo není užitá v obvyklou dobu, tablety mají být užity co nejdříve do 12 hodin po vynechané dávce. V období 12 hodin se nemají užívat dvě dávky. Tablety pak mají být užity následující den jako obvykle.

Pokud dojde k vyzvracení dávky, neměly by se užívat náhradní tablety. Tablety pak mají být užity následující den jako obvykle.

Opatření, která je třeba přijmout před podáním, a monitorování

Před zahájením léčby musí být provedeno elektrokardiografické vyšetření (EKG). QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms a v případě abnormálního QT intervalu mají lékaři důkladně přehodnotit přínos/riziko zahájení léčby ivosidenibem. V případě, že je prodloužení intervalu QTc mezi 480 ms a 500 ms, má být léčba ivosidenibem zahájena ve výjimečných případech a v jejím průběhu má být prováděno pečlivé sledování.

EKG vyšetření musí být provedeno před zahájením léčby, nejméně jednou týdně během prvních 3 týdnů léčby, a poté měsíčně, pokud interval QTc zůstává ≤ 480 ms. Abnormality intervalu QTc je třeba řešit neprodleně (viz tabulka 1 a bod 4.4). V případě symptomů nasvědčujících abnormalitě QTc má být provedeno EKG vyšetření tak, jak je klinicky indikováno.

Současné podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc, nebo středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc a je třeba se mu během léčby přípravkem Tibsovo vyhnout, kdykoli je to možné. Pokud není možné použít vhodnou alternativu, je třeba pacienty léčit s opatrností a pečlivě sledovat, zda nedochází k prodloužení intervalu QTc. EKG vyšetření má být prováděno před zahájením současného podávání, dále jednou týdně po dobu nejméně 3 týdnů, a poté tak, jak je klinicky indikováno (viz následující text a body 4.4, 4.5 a 4.8).

Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo má být vyšetřen kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve, a dále pak alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby, během druhého měsíce jednou za dva týdny, a následně při každé návštěvě lékaře po dobu trvání léčby tak, jak je klinicky indikováno.

Úprava dávky při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4

Pokud se nelze vyhnout užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, doporučená dávka ivosidenibu má být snížena na 250 mg (jedna 250 mg tableta) jednou denně. Pokud je středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4 vysazen, dávka ivosidenibu má být zvýšena na 500 mg po uplynutí nejméně 5 poločasů inhibitoru CYP3A4 (viz výše a body 4.4 a 4.5).

Tabulka 1 - Doporučené úpravy dávek v případě nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Doporučená opatření
Diferenciační syndrom (viz body 4.4 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Při podezření na diferenciační syndrom podávejte systémové kortikosteroidy po dobu minimálně 3 dnů a jejich dávku snižujte až po vymizení symptomů. Předčasné ukončení jejich podávání může vést k recidivě symptomů.• Zahajte hemodynamické monitorování až do vymizení symptomů a po dobu nejméně 3 dnů.• Pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po zahájení podávání systémových kortikosteroidů, přerušete podávání přípravku Tibsovo.• V léčbě ivosidenibem v dávce 500 mg jednou denně pokračujte až poté, co známky/symptomy budou středně závažné nebo mírnější, a po zlepšení klinického stavu.
Leukocytóza (počet leukocytů $> 25 \times 10^9$ /l nebo absolutní zvýšení celkového počtu leukocytů $> 15 \times 10^9$ /l oproti výchozí hodnotě, viz body 4.4 a 4.8).	<ul style="list-style-type: none">• Zahajte léčbu hydroxykarbamidem podle doporučených postupů příslušného zdravotnického zařízení a leukaferézou tak, jak je klinicky indikováno.• Hydroxykarbamid vysazujte až po zlepšení nebo vymizení leukocytózy. Předčasné ukončení léčby může vést k recidivě.• Pokud se leukocytóza po zahájení podávání hydroxykarbamidu nezlepší, přerušete podávání přípravku Tibsovo.• Po odeznění leukocytózy pokračujte v léčbě ivosidenibem v dávce 500 mg jednou denně.
Prodloužení intervalu QTc > 480 až 500 ms (stupeň 2, viz body 4.4, 4.5 a 4.8)	<ul style="list-style-type: none">• Monitorujte a doplňujte hladiny elektrolytů tak, jak je klinicky indikováno.• Zkontrolujte a upravte souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5).• Přerušete podávání přípravku Tibsovo, dokud se interval QTc nevrátí na hodnotu ≤ 480 ms.• Po návratu intervalu QTc na hodnotu ≤ 480 ms pokračujte v léčbě ivosidenibem v dávce 500 mg jednou denně.• Monitorujte EKG nejméně jednou týdně po dobu 3 týdnů, a po návratu intervalu QTc na ≤ 480 ms tak, jak je klinicky indikováno.

<p>Prodloužení intervalu QTc > 500 ms (stupeň 3, viz body 4.4, 4.5 a 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorujte a doplňujte hladiny elektrolytů podle klinických indikací. • Zkontrolujte a upravte souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc (viz bod 4.5). • Přerušete podávání přípravku Tibsovo a monitorujte EKG každých 24 hodin, dokud se interval QTc nevrátí na hodnotu do 30 ms od výchozí hodnoty nebo ≤ 480 ms. • V případě prodloužení intervalu QTc > 550 ms, kromě již naplánovaného přerušení podávání ivosidenibu, zvažte nepřetržité monitorování EKG, dokud se interval QTc nevrátí na hodnoty < 500 ms. • Pokračujte v léčbě ivosidenibem v dávce 250 mg jednou denně poté, co se interval QTc vrátí na hodnotu do 30 ms od výchozí hodnoty nebo ≤ 480 ms. • Monitorujte EKG nejméně jednou týdně po dobu 3 týdnů, a po návratu intervalu QTc na hodnotu do 30 ms od výchozí hodnoty nebo ≤ 480 ms tak, jak je klinicky indikováno. • Pokud se zjistí jiná etiologie prodloužení intervalu QTc, dávka se může zvýšit na 500 mg ivosidenibu jednou denně.
<p>Prodloužení intervalu QTc se známkami/symptomy život ohrožující komorové arytmie (stupeň 4, viz body 4.4, 4.5 a 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trvale ukončete léčbu.
<p>Jiné nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete podávání přípravku Tibsovo, dokud toxicita neustoupí na stupeň 1 nebo nižší nebo na výchozí hodnotu, poté pokračujte v podávání 500 mg denně (toxicita stupně 3) nebo 250 mg denně (toxicita stupně 4). • Pokud se toxicita stupně 3 objeví znovu (podruhé), snižte dávku přípravku Tibsovo na 250 mg denně, dokud toxicita nevymizí, a poté pokračujte v podávání 500 mg denně. • Pokud se znovu objeví toxicita stupně 3 (potřetí) nebo se znovu objeví toxicita stupně 4, podávání přípravku Tibsovo ukončete.

Stupeň 1 je lehký, stupeň 2 je středně těžký, stupeň 3 je těžký a stupeň 4 je život ohrožující.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let, viz body 4.8 a 5.2) není nutná úprava dávky. Pro pacienty ve věku 85 let a starší nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (eGFR \geq 60 až $<$ 90 ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou (eGFR \geq 30 až $<$ 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Doporučená dávka pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) nebyla stanovena. Přípravek Tibsovo má být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) nebyla doporučená dávka stanovena. Přípravek Tibsovo má být u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tibsovo u dětí a dospívajících $<$ 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tibsovo je určen k perorálnímu podání.

Tablety se užívají jednou denně přibližně ve stejnou dobu. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet (viz bod 5.2). Tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou.

Pacientům je třeba doporučit, aby se během léčby vyhýbali konzumaci grapefruitů a grapefruitové šťávy (viz bod 4.5). Pacienti mají být rovněž upozorněni, aby nepolykali vysoušecí prostředek ve formě silikagelu, který se nachází v lahvičce s tabletami (viz bod 6.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu (viz bod 4.5).

Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT.

Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze.

Interval QT/QTc $>$ 500 ms, bez ohledu na metodu korekce (viz bod 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diferenciační syndrom u pacientů s akutní myeloidní leukémií

Po léčbě ivosidenibem byl hlášen diferenciační syndrom (viz bod 4.8). Bez léčby může být diferenciační syndrom život ohrožující nebo smrtelný (viz níže a bod 4.2). Diferenciační syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk. Symptomy zahrnují: neinfekční leukocytózu, periferní edém, pyrexii, dyspnoe, pleurální výpotek, hypotenzi, hypoxii, plicní edém, pneumonitidu, perikardiální výpotek, vyrážku, přetížení tekutinami, syndrom nádorového rozpadu a zvýšenou hladinu kreatininu. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciačního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta.

Při podezření na diferenciační syndrom podávejte systémové kortikosteroidy a zahajte hemodynamické monitorování až do vymizení symptomů a po dobu nejméně 3 dnů.

Pokud je pozorována leukocytóza, zahajte léčbu hydroxykarbamidem podle doporučených postupů příslušného zdravotnického zařízení a leukaferézou tak, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.5).

Kortikosteroidy a hydroxykarbamid vysazujte až po vymizení symptomů. Při předčasném ukončení léčby kortikosteroidy a/nebo hydroxykarbamidem se mohou symptomy diferenciačního syndromu vrátit. Přerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů, a léčbu ivosidenibem v dávce 500 mg jednou denně obnovte, až známky/symptomy budou středně závažné nebo mírnější, a po zlepšení klinického stavu pacienta.

Prodloužení intervalu QTc

Při léčbě ivosidenibem bylo hlášeno prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). EKG vyšetření musí být provedeno před zahájením léčby, dále pak nejméně jednou týdně během prvních 3 týdnů léčby, a poté měsíčně, pokud interval QTc zůstává ≤ 480 ms (viz bod 4.2). Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny (viz bod 4.2). V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření tak, jak je klinicky indikováno. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů, zejména hypokalémie a hořčíku.

Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech (palpitace, závratě, synkopa nebo dokonce srdeční zástava) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Současné podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc, nebo středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc a je třeba se mu během léčby přípravkem Tibsovo pokud možno vyhnout. Pokud není možné použít vhodnou alternativu, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni s ohledem na prodloužení intervalu QTc. EKG vyšetření má být provedeno před zahájením souběžného podávání, dále jednou týdně po dobu nejméně 3 týdnů, a poté tak, jak je klinicky indikováno. Pokud se nelze vyhnout užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, doporučená dávka ivosidenibu má být snížena na 250 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.5).

Pokud je podávání furosemidu (substrátu OAT3) klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciačního syndromu, pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na elektrolytovou nerovnováhu a prodloužení intervalu QTc.

Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni a má u nich být prováděno pravidelné monitorování EKG a elektrolytů.

Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie (viz bod 4.2).

Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu.

Těžká porucha funkce ledvin

Bezpečnost a účinnost ivosidenibu nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²). Přípravek Tibsovo má být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost ivosidenibu nebyla stanovena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C). Přípravek Tibsovo má být u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek Tibsovo má být používán s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) (viz bod 4.8).

Substráty CYP3A4

Ivosidenib indukuje CYP3A4, a proto může snížit systémovou expozici substrátům CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout použití itraconazolu nebo ketokonazolu, je třeba u pacientů sledovat ztrátu antifungální účinnosti (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku by měli během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Intolerance laktózy

Přípravek Tibsovo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na ivosidenib

Silné induktory CYP3A4

Ivosidenib je substrátem CYP3A4. Předpokládá se, že současné podávání silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)) sníží plazmatické koncentrace ivosidenibu a je během léčby přípravkem Tibsovo kontraindikováno (viz bod 4.3). Klinické studie hodnotící farmakokinetiku ivosidenibu v přítomnosti induktoru CYP3A4 nebyly provedeny.

Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4

U zdravých subjektů zvýšilo podávání jedné dávky 250 mg ivosidenibu a 200 mg itraconazolu jednou denně po dobu 18 dnů AUC (plochu pod křivkou koncentrace v čase) ivosidenibu o 169 % (90% CI: 145, 195), nedošlo však ke změně C_{max} . Současné podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrace ivosidenibu. To může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc a během léčby přípravkem Tibsovo je třeba zvážit vhodné alternativy, které nejsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, kdykoli je to možné. Pokud není možné použít vhodnou alternativu, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni s ohledem na prodloužení

intervalu QTc. Pokud se nelze vyhnout užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, má být doporučená dávka ivosidenibu snížena na 250 mg jednou denně (viz body 4.2 a 4.4).

- Mezi středně silné inhibitory CYP3A4 patří: aprepitant, cyklosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, grapefruit a grapefruitová šťáva, isavukonazol, verapamil.
- Mezi silné inhibitory CYP3A4 patří: klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, ritonavir, vorikonazol.

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc

Současné podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc (např. antiarytmika, fluorochinolony, antagonisté 5HT₃-receptorů, triazolová antimykotika), může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc a je třeba se mu během léčby přípravkem Tibsovo vyhnout, kdykoli je to možné. Pokud není možné použít vhodnou alternativu, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni z hlediska prodloužení intervalu QTc (viz body 4.2 a 4.4).

Vliv ivosidenibu na jiné léčivé přípravky

Interakce s transportéry

Ivosidenib inhibuje P-gp a má potenciál indukovat P-gp. Proto může změnit systémovou expozici léčivých látek, které jsou převážně transportovány prostřednictvím P-gp (např. dabigatran). Současné podávání dabigatranu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ivosidenib inhibuje OAT3, polypeptid 1B1 transportující organické anionty (OATP1B1) a polypeptid 1B3 transportující organické anionty (OATP1B3). Proto může zvyšovat systémovou expozici substrátům OAT3 nebo OATP1B1/1B3. Během léčby přípravkem Tibsovo je třeba se vyhnout současnému podávání substrátů OAT3 (např. benzylpenicilinu, furosemidu) nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3 (např. atorvastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu), kdykoli je to možné (viz bod 5.2). Pokud není možné použít vhodnou alternativu, pacienti mají být léčeni s opatrností. Pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí známek/symptomů diferenčního syndromu, pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska elektrolytové nerovnováhy a prodloužení intervalu QTc.

Indukce enzymů

Enzymy cytochromu P450 (CYP)

Ivosidenib indukuje CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a může indukovat CYP2C19. Proto může snižovat systémovou expozici substrátům těchto enzymů. Během léčby přípravkem Tibsovo je třeba zvážit vhodné alternativy, které nejsou substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19. Pokud se nelze vyhnout užívání těchto léčivých přípravků, pacienti mají být sledováni kvůli ztrátě účinnosti substrátu (viz bod 5.2).

- Mezi substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem patří: alfentanil, cyklosporin, everolimus, fentanyl, pimoqid, chinidin, sirolimus, takrolimus.
- Mezi substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem patří: cyklofosamid, ifosamid, metadon.
- Mezi substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem patří: paklitaxel, pioglitazon, repaglinid.
- Mezi substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem patří: fenytoin, warfarin.
- Mezi substráty CYP2C19 patří: omeprazol.

Itraconazol nebo ketokonazol se nemají používat současně s přípravkem Tibsovo z důvodu očekávané ztráty antimykotické účinnosti.

Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonální antikoncepce, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce po dobu nejméně 1 měsíce po podání poslední dávky (viz body 4.4 a 4.6).

Uridindifosfát-glukuronosyltransferázy (UGT)

Ivosidenib má potenciál indukovat UGT, a proto může snižovat systémovou expozici substrátům těchto enzymů (např. lamotriginu, raltegraviru). Během léčby přípravkem Tibsovo je třeba zvážit vhodné alternativy, které nejsou substráty UGT. Pokud se nelze vyhnout užívání takových léčivých přípravků, pacienti mají být sledováni z hlediska ztráty účinnosti substrátů UGT (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním (viz bod 4.4).

Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání alternativní antikoncepční metody, např. bariérové antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání ivosidenibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Tibsovo se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci nedoporučuje. Pacienti mají být informováni o možném riziku pro plod, pokud je přípravek používán během těhotenství nebo pokud pacientka (nebo partnerka léčeného muže) otěhotní během léčby nebo během jednoho měsíce po podání poslední dávky.

Kojení

Není známo, zda se ivosidenib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily vylučování ivosidenibu a jeho metabolitů do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu ivosidenibu na plodnost u lidí. Nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech, které by hodnotily účinek ivosidenibu. Nežádoucí účinky na reprodukční orgány byly pozorovány ve 28denní studii toxicity po opakovaných dávkách (viz bod 5.3). Klinický význam těchto účinků není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivosidenib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě (viz bod 4.8), které je třeba vzít v úvahu při posuzování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nově diagnostikovaná akutní myeloidní leukémie v kombinaci s azacitidinem

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvracení (40 %), neutropenie (31 %), trombocytopenie (28 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (21 %), nespavost (19 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly diferenciační syndrom (8 %) a trombocytopenie (3 %).

U pacientů léčených ivosidenibem v kombinaci s azacitidinem byla frekvence ukončení léčby ivosidenibem z důvodu nežádoucích účinků 6 %. Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby byly prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (1 %), nespavost (1 %), neutropenie (1 %) a trombocytopenie (1 %).

Frekvence přerušení podávání ivosidenibu z důvodu nežádoucích účinků byla 35 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby byly neutropenie (24 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (7 %), trombocytopenie (7 %), leukopenie (4 %) a diferenciační syndrom (3 %).

Četnost snížení dávky ivosidenibu z důvodu nežádoucích účinků byla 19 %. Nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky byly prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (10 %), neutropenie (8 %) a trombocytopenie (1 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků vycházejí ze studie AG120-C-009, která zahrnovala 72 pacientů s nově diagnostikovanou AML randomizovaných k léčbě ivosidenibem (500 mg denně) v kombinaci s azacitidinem. Medián délky léčby přípravkem Tibsovo byl 8 měsíců (rozmezí 0,1 až 40,0 měsíců). Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na celkových frekvencích nežádoucích účinků, přičemž část nežádoucích účinků mohla mít jiné příčiny než ivosidenib, např. vlastní onemocnění, jiné léčivé přípravky nebo nesouvisející příčiny.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině četností uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 - Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených ivosidenibem v kombinaci s azacitidinem v klinické studii AG120-C-009 (n=72)

Třída systémových orgánů	Frekvence	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Diferenciační syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie
	Časté	Leukopenie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Nespavost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy, závratě
	Časté	Periferní neuropatie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení ¹
	Časté	Orofaryngeální bolest
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Bolest končetin, artralgie, bolest zad
Vyšetření	Velmi časté	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu

¹ Souhrnný termín zahrnuje zvracení a nucení ke zvracení.

Dříve léčený, lokálně pokročilý nebo metastazující cholangiokarcinom

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava (43 %), nauzea (42 %), bolest břicha (35 %), průjem (35 %), snížená chuť k jídlu (24 %), ascites (23 %), zvracení (23 %), anémie (19 %) a vyrážka (15 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly ascites (2 %), hyperbilirubinémie (2 %) a cholestatická žloutenka (2 %).

U pacientů léčených ivosidenibem byla frekvence ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků 2 %. Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby byly ascites (1 %) a hyperbilirubinémie (1 %).

Frekvence přerušení podávání ivosidenibu z důvodu nežádoucích účinků byla 16 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení dávky byly hyperbilirubinémie (3 %), zvýšení alaninaminotransferázy (3 %), zvýšení aspartátaminotransferázy (3 %), ascites (2 %) a únava (2 %).

Frekvence snížení dávky ivosidenibu z důvodu nežádoucích účinků byla 4 %. Nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky byly prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (3 %) a periferní neuropatie (1 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence nežádoucích účinků vycházejí ze studie AG120-C-005, která zahrnovala 123 pacientů s dříve léčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem, kteří byli randomizováni k léčbě a léčeni 500 mg ivosidenibu jednou denně. Medián délky léčby přípravkem Tibsovo byl 2,8 měsíce (rozmezí 0,1 až 45,1 měsíce; průměr (směrodatná odchylka [SD]) 6,7 (8,2) měsíce).

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na celkových frekvencích nežádoucích účinků, přičemž část nežádoucích účinků mohla mít jiné příčiny než ivosidenib, např. vlastní onemocnění, jiné léčivé přípravky nebo nesouvisející příčiny.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$). Nežádoucí účinky jsou v každé skupině četnosti uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 - Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem léčených ivosidenibem v klinické studii AG120-C-005 (n=123)

Třída systémových orgánů	Frekvence	Nežádoucí reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie, bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Pád
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi
	Časté	Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů

¹ Souhrnný termín zahrnuje vyrážku, makulopapulární vyrážku, erytém, makulární vyrážku, exfoliativní generalizovanou dermatitidu, lékovou erupci a hypersenzitivitu na léky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diferenciační syndrom u pacientů s akutní myeloidní leukémií (viz body 4.2 a 4.4).

Ve studii AG120-C-009 se mezi 72 pacienty s nově diagnostikovanou AML léčených přípravkem Tibsovo v kombinaci s azacitidinem vyskytl diferenciační syndrom u 14 % pacientů. Žádný pacient neukončil léčbu ivosidenibem kvůli diferenciačnímu syndromu a přerušení podávání (3 %) kvůli zvládnutí známek/symptomů bylo nutné u velmi malého počtu pacientů. Z 10 pacientů, u kterých se vyskytl diferenciační syndrom, se všichni po ukončení léčby nebo po přerušení léčby přípravku Tibsovo zotavili. Medián doby do nástupu diferenciačního syndromu byl 20 dní. Diferenciační syndrom se vyskytl nejdříve za 3 dny a nejdéle až 46 dní po zahájení léčby během kombinované terapie.

Prodloužení intervalu QTc (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Ve studii AG120-C-009 bylo ze 72 pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených ivosidenibem v kombinaci s azacitidinem hlášeno prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu u 21 % pacientů; u 11 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky se závažností stupně 3 nebo vyšší. Na základě vyhodnocení EKG bylo zjištěno, že u 15 % pacientů léčených ivosidenibem v kombinaci s azacitidinem, u nichž bylo provedeno alespoň jedno vyšetření EKG po výchozím vyšetření, byl interval QTc > 500 ms, u 24 % došlo k prodloužení QTc > 60 ms oproti výchozímu stavu. Jedno procento (1 %) pacientů ukončilo léčbu ivosidenibem z důvodu prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, přerušení a snížení dávky bylo nutné u 7 %, resp. 10 % pacientů. Medián doby do nástupu prodloužení intervalu QT u pacientů léčených ivosidenibem byl 29 dní. Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu se objevilo nejdříve za 1 den a nejpozději za 18 měsíců po zahájení léčby. Ve studii AG120-C-005 bylo ze 123 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem léčených ivosidenibem v monoterapii u 10 % pacientů hlášeno prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu; u 2 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky se závažností stupně 3 nebo vyšší. Na základě analýzy EKG bylo zjištěno, že 2 % pacientů měla prodloužení intervalu QTc > 500 ms a 5 % pacientů mělo prodloužení intervalu QTc > 60 ms oproti výchozí hodnotě. Snížení dávky ke zvládnutí známek/symptomů bylo nutné u 3 % pacientů. Medián doby do nástupu prodloužení intervalu QT u pacientů léčených ivosidenibem v monoterapii byl 28 dní. Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu se vyskytlo nejdříve za 1 den a nejpozději za 23 měsíců po zahájení léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost ivosidenibu nebyla stanovena u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) byl pozorován trend k vyššímu výskytu nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 5.2.).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se toxicita pravděpodobně projeví jako exacerbace nežádoucích účinků spojených s ivosidenibem (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta vhodná podpůrná péče (viz body 4.2 a 4.4). Pro předávkování ivosidenibem neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiná cytostatika

ATC kód: L01XX62

Mechanismus účinku

Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α -KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn.

Farmakodynamické účinky

Vícečetné dávky ivosidenibu 500 mg denně snížily plazmatické koncentrace 2-HG u pacientů s hematologickými malignitami a cholangiokarcinomem s mutovaným enzymem IDH1 na hodnoty blížíící se hodnotám pozorovaným u zdravých osob. V kostní dřeni pacientů s hematologickými malignitami a v nádorové biopsii pacientů s cholangiokarcinomem bylo průměrné (% variační koeficient [%CV]) snížení koncentrací 2-HG 93,1 % (11,1 %), resp. 82,2 % (32,4 %).

Pomocí modelu koncentrace ivosidenibu a QTc bylo na základě analýzy 173 pacientů s AML, kteří dostávali 500 mg ivosidenibu jednou denně, předpovězeno prodloužení intervalu QTc v závislosti na koncentraci přibližně o 17,2 ms (90 % CI: 14,7, 19,7) v ustáleném stavu C_{max} . Na základě analýzy 101 pacientů s cholangiokarcinomem, kteří dostávali ivosidenib v dávce 500 mg denně, bylo pozorováno prodloužení intervalu QTc v závislosti na koncentraci o přibližně 17,2 ms (90% CI: 14,3, 20,2) v ustáleném stavu C_{max} (viz body 4.2 a 4.4).

Klinická účinnost

Nově diagnostikovaná akutní myeloidní leukémie v kombinaci s azacitidinem

Účinnost a bezpečnost přípravku Tibsovo byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (AG120-C-009) u 146 dospělých pacientů s dříve neléčenou AML s mutací IDH1, kteří nebyli způsobilí pro intenzivní indukční chemoterapii na základě alespoň jednoho z následujících kritérií: věk 75 let nebo starší, výkonnostní stav podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2, závažné srdeční nebo plicní onemocnění, porucha funkce jater s bilirubinem > 1,5násobek horní hranice normálu, clearance kreatininu < 45 ml/min nebo jiná komorbidita. U všech subjektů byla provedena analýza genových mutací pro centrální potvrzení mutace IDH1 z kostní dřene a/nebo periferní krve s použitím testu Abbott RealTime™ IDH1 Assay. Pacienti byli randomizováni k podávání přípravku Tibsovo 500 mg nebo odpovídajícího placeba perorálně jednou denně s azacitidinem 75 mg/m²/den subkutánně nebo intravenózně po dobu 1 týdne během každého 4týdenního cyklu až do ukončení studie, progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Medián věku pacientů léčených přípravkem Tibsovo byl 76 let (rozmezí: 58 až 84 let), 58 % tvořili muži, 21 % Asiaté, 17 % běloši, u 61 % neuváděno a jejich výkonnostní stav podle ECOG byl 0 (19 %), 1 (44 %) nebo 2 (36 %). Sedmdesát pět procent pacientů mělo nově diagnostikovanou AML. Celkově měli pacienti dokumentované příznivé (4 %), střední (67 %) nebo nepříznivé/jiné (26 %) cytogenetické riziko, které bylo zkoušejícími vyhodnoceno na základě doporučení pro klinickou praxi v onkologii stanovených National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017).

Účinnost byla založena na primárním cílovém parametru míry přežití bez příhody (event-free survival, EFS), který se měřil od data randomizace do selhání léčby, relapsu z remise nebo úmrtí z jakékoli

příčiny. Selhání léčby bylo definováno jako nedosažení kompletní remise (complete remission, CR) do 24. týdne. Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (overall survival, OS), míra CR, míra CR + CR s částečným hematologickým zotavením (CR + CRh) a míra objektivní odpovědi (objective response, ORR) (tabulka 4 a obrázek 1).

Tabulka 4 - Výsledky účinnosti u pacientů s nově diagnostikovanou AML v kombinaci s azacitidinem

Parametr	Ivosidenib (500 mg denně) + azacitidin n=72	Placebo + azacitidin n=74
Přežití bez příhody (EFS), příhody (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Selhání léčby	42 (58,3)	59 (79,7)
Relaps	3 (4,2)	2 (2,7)
Smrt	1 (1,4)	1 (1,4)
Poměr rizik ¹ (95% CI)	0,33 (0,16; 0,69)	
Příhody OS (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Medián OS (95% CI) měsíců	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Poměr rizik 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)
Poměr šancí ³ (95% CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
Míra CR + CRh, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% CI ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Poměr šancí ³ (95% CI)	5,01 (2,32; 10,81)	
Míra CR + CRi, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Poměr šancí ³ (95% CI)	5,90 (2,69; 12,97)	

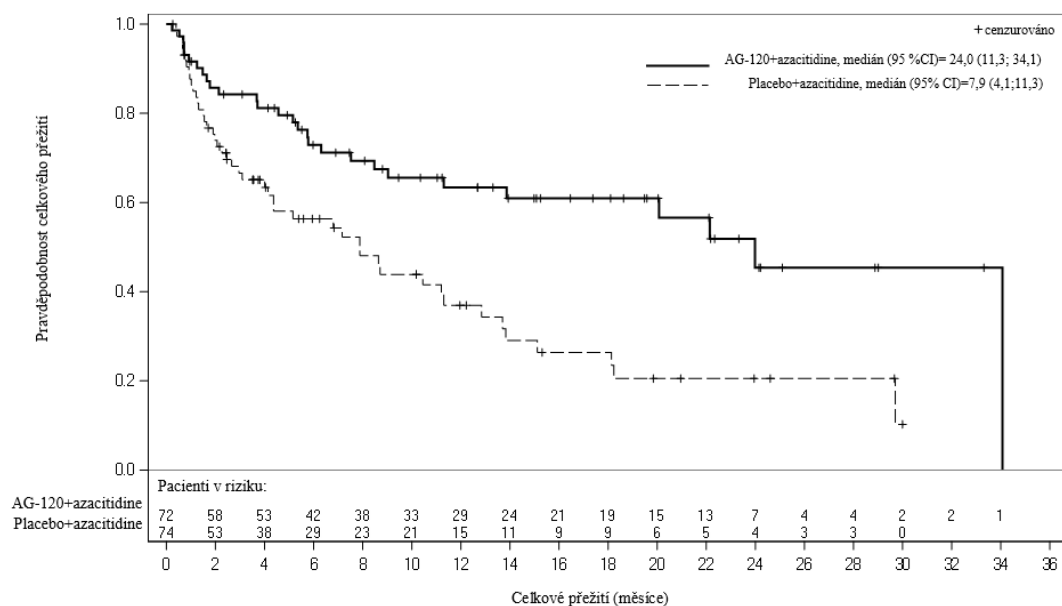
CI: interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRh = kompletní remise s částečným hematologickým zotavením; CRi = kompletní remise s neúplným hematologickým zotavením; OS = celkové přežití; PR = částečná odpověď.

¹ Poměr rizik je odhadnut pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle randomizačních stratifikačních faktorů (stav AML a geografická oblast), přičemž jmenovatelem je PBO+AZA.

² Procentuální CI je vypočten Clopperovou a Pearsonovou (přesnou binomickou) metodou.

³ Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) odhad poměru šancí je vypočítán s PBO+AZA jako jmenovatelem.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (OS)



AG120=ivosidenib

Aktualizovaná analýza OS provedená u 64,2 % (n = 95) příhod potvrdila celkové přežití jako přínos přípravku Tibsovo v kombinaci s azacitidinem ve srovnání s placebem v kombinaci s azacitidinem s mediánem OS 29,3 měsíce oproti 7,9 měsíců, v daném pořadí (poměr rizik (HR) = 0,42; 95% CI: 0,27 až 0,65).

Dříve léčený, lokálně pokročilý nebo metastazující cholangiokarcinom

Účinnost přípravku Tibsovo byla hodnocena v randomizované (2:1), multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 3 (studie AG120-C-005) u 185 dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, jejichž onemocnění progredovalo po nejméně 1, ale ne více než 2 předchozích léčebných režimech zahrnujících alespoň jeden režim obsahující gemcitabin nebo 5-FU, a očekávané přežití ≥ 3 měsíce.

Pacienti byli randomizováni k podávání buď přípravku Tibsovo 500 mg perorálně jednou denně nebo odpovídajícího placeba až do progresu onemocnění nebo rozvoje nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle počtu předchozích terapií (1 nebo 2). Způsobilí pacienti, kteří byli randomizováni k placebu, mohli přejít na léčbu přípravkem Tibsovo po zdokumentované radiografické progresi onemocnění podle hodnocení zkoušejícího. U všech subjektů byla provedena analýza genových mutací pro centrální potvrzení mutace IDH1 z biopsie nádorové tkáně pomocí testu OncomineTM Dx Target Test.

Medián věku byl 62 let (rozmezí 33 až 83 let). Většinu pacientů tvořily ženy (63 %), 57 % bylo bělochů a 37 % mělo výkonnostní stav podle ECOG 0 (37 %) nebo 1 (62 %). Všichni pacienti absolvovali alespoň 1 předchozí linii systémové léčby a 47 % absolvovalo dvě předchozí linie. Většina pacientů měla v době diagnózy intrahepatální cholangiokarcinom (91 %) a 92 % mělo metastatické onemocnění. V obou ramenech mělo 70 % pacientů mutaci R132C, 15 % mělo mutaci R132L, 12 % mělo mutaci R132G, 1,6 % mělo mutaci R132S a 1,1 % mělo mutaci R132H.

Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) stanovené nezávislým radiologickým centrem (IRC) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1, které bylo definováno jako doba od randomizace do progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Sekundárním parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Jak bylo povoleno protokolem, velká

část (70,5 %) pacientů v placebovém rameni přešla na léčbu přípravkem Tibsovo po radiografické progresi onemocnění podle hodnocení zkoušejícího.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 - Výsledky účinnosti u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem

Parametr	Ivosidenib (500 mg denně)	Placebo
Přežití bez progresce (PFS) podle hodnocení IRC	n=124	n=61
Příhody, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progresivní onemocnění	64 (52)	44 (72)
Smrt	12 (10)	6 (10)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Poměr rizik (95% CI)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
p-hodnota²	<0,0001	
Míra PFS (%)³		
6 měsíců	32,0	NE
12 měsíců	21,9	NE
	Ivosidenib (500 mg denně)	Placebo
Celkové přežití⁴	n=126	n=61
Úmrtí, n (%)	100 (79)	50 (82)
Medián OS (měsíce, 95% CI)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Poměr rizik (95% CI)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
p-hodnota²	0,093	

IRC: nezávislé radiologické centrum; CI: interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.

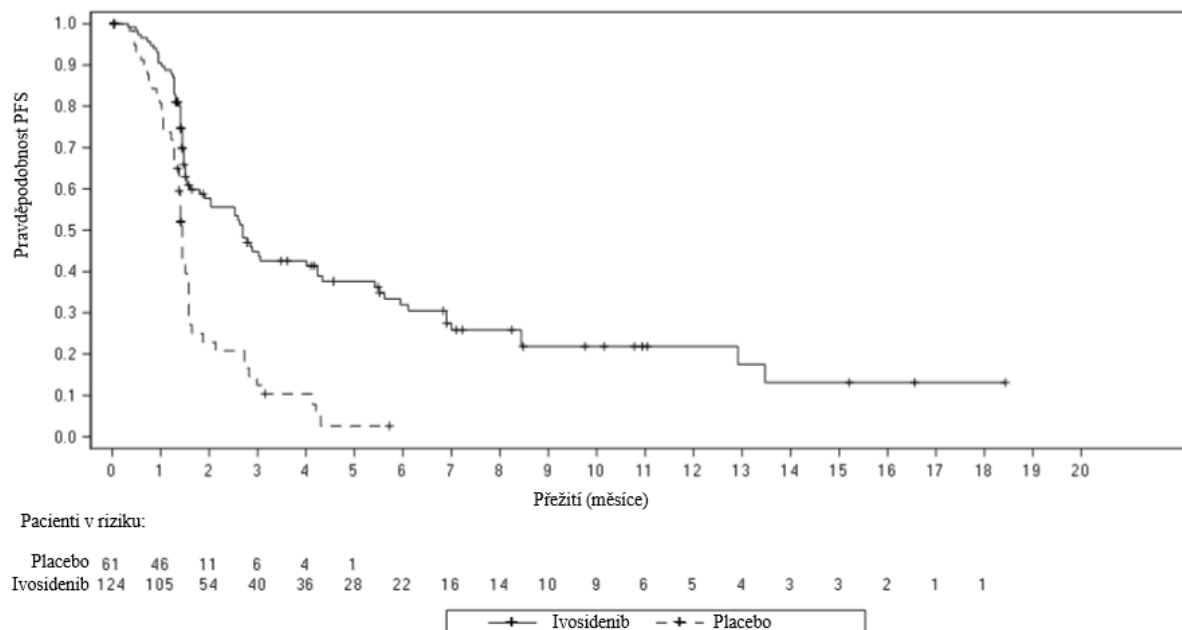
¹ Poměr rizik je vypočítán ze stratifikovaného Coxova regresního modelu. Stratifikačním faktorem je počet předchozích linií léčby při randomizaci.

² p-hodnota je vypočtena z jednostranného stratifikovaného log-rank testu bez úpravy pro křížení. Stratifikačním faktorem je počet předchozích linií léčby při randomizaci.

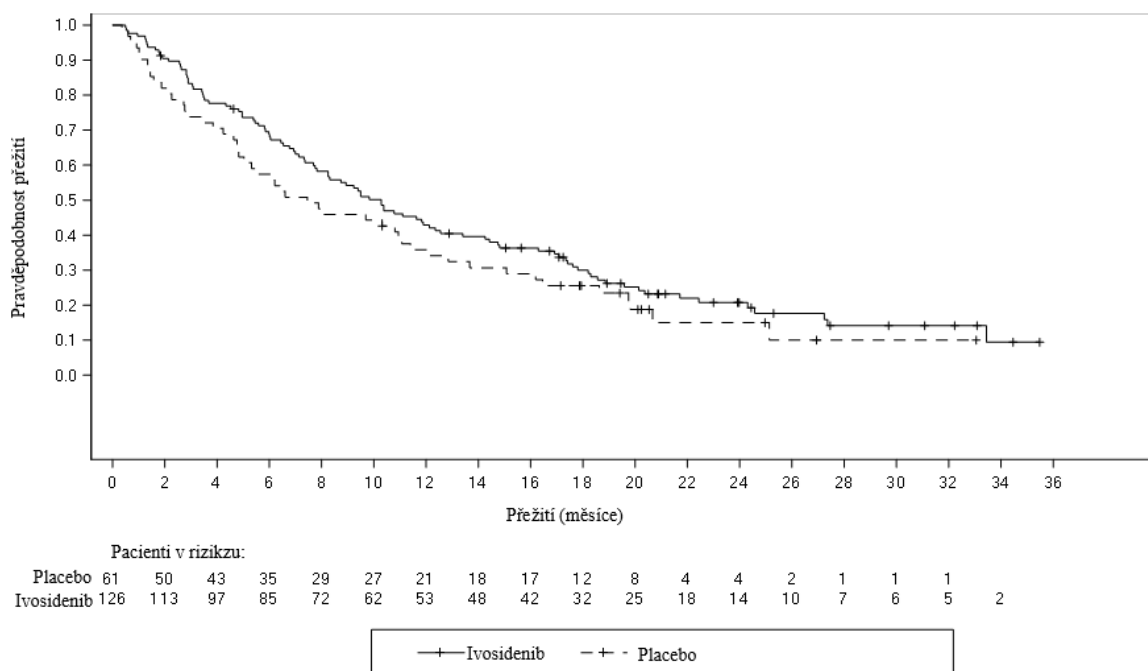
³ Na základě Kaplan-Meierova odhadu. Žádný pacient randomizovaný k placebu nedosáhl PFS 6 měsíců nebo delšího.

⁴ Výsledky OS vycházejí z konečné analýzy OS (na základě 150 úmrtí; uzávěrka údajů: 30. května 2020), která proběhla 16 měsíců po konečné analýze PFS (uzávěrka údajů: 31. ledna 2019).

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce (PFS) podle IRC



Obrázek 3: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití



Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tibsovo u všech podskupin pediatrické populace při léčbě všech stavů zařazených do kategorie zhoubných novotvarů (s výjimkou nádorů centrálního nervového systému, novotvarů krevetvorné a lymfatické tkáně) a při léčbě zhoubných novotvarů centrálního nervového systému. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tibsovo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě akutní myeloidní leukémie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

K charakteristice klinické farmakologie ivosidenibu přispělo celkem 10 klinických studií. Pět studií bylo provedeno u zdravých osob a 3 studie byly provedeny u pacientů s pokročilými malignitami, včetně 2 studií u pacientů s cholangiokarcinomem. Dvě studie byly provedeny u pacientů s nově diagnostikovanou AML, kterým byl podáván ivosidenib v kombinaci s azacitidinem.

Farmakokinetické parametry byly hodnoceny v plazmě a moči. Farmakodynamické parametry byly hodnoceny v plazmě, moči, nádorové biopsii a kostní dřeni (pouze u studií u pacientů s pokročilými malignitami).

Farmakokinetika ivosidenibu 500 mg v ustáleném stavu byla u pacientů s nově diagnostikovanou AML a cholangiokarcinomem srovnatelná.

Absorpce

Po podání jedné perorální dávky 500 mg byl medián doby do dosažení C_{max} (T_{max}) u nově diagnostikovaných pacientů s AML léčených kombinací ivosidenibu a azacitidinu a u pacientů s cholangiokarcinomem přibližně 2 hodiny.

U pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených kombinací ivosidenibu (500 mg denní dávka) a azacitidinu byla průměrná hodnota C_{max} v ustáleném stavu 6 145 ng/ml (CV%: 34) a průměrná hodnota AUC v ustáleném stavu 106 326 ng · hod/ml (CV%: 41).

U pacientů s cholangiokarcinomem byla průměrná hodnota C_{max} 4 060 ng/ml (%CV: 45) po jednorázové dávce 500 mg a 4 799 ng/ml (CV%: 33) v ustáleném stavu pro 500 mg denně. AUC byla 86 382 ng/hod/ml (CV%: 34).

Poměr akumulace byl přibližně 1,6 pro AUC a 1,2 pro C_{max} u pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených kombinací ivosidenibu a azacitidinu a přibližně 1,5 pro AUC a 1,2 pro C_{max} u pacientů s cholangiokarcinomem v průběhu jednoho měsíce, kdy byl ivosidenib podáván v dávce 500 mg denně. Ustálených plazmatických hladin bylo dosaženo do 14 dnů po podání dávky jednou denně.

Po podání jedné dávky s jídlem s vysokým obsahem tuku (přibližně 900 až 1 000 kalorií, 56 % až 60 % tuku) u zdravých osob bylo pozorováno významné zvýšení ivosidenibu C_{max} (přibližně o 98 %; 90 % CI: 79, 119) a AUC_{inf} (přibližně o 25 %) (viz bod 4.2).

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy je průměrný zdánlivý distribuční objem ivosidenibu v ustáleném stavu (V_c/F) 3,20 l/kg (CV%: 47,8) u pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených kombinací ivosidenibu a azacitidinu a 2,97 l/kg (CV%: 25,9) u pacientů s cholangiokarcinomem léčených monoterapií ivosidenibem.

Biotransformace

Ivosidenib byl převažující složkou (> 92 %) celkové radioaktivity v plazmě zdravých osob. Primárně je metabolizován oxidačními cestami, které jsou z velké části zprostředkovány CYP3A4, s menším přispěním N-dealkylace a hydrolyzace.

Ivosidenib indukuje CYP3A4 (včetně vlastního metabolismu), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a může indukovat CYP2C19 a UGT. Proto může snižovat systémovou expozici substrátům těchto enzymů (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

Ivosidenib inhibuje P-gp in vitro a má potenciál indukovat P-gp. Proto může změnit systémovou expozici léčivým látkám, které jsou převážně transportovány P-gp (viz body 4.3 a 4.5).

Údaje *in vitro* naznačují, že ivosidenib má potenciál inhibovat OAT3, OATP1B1 a OATP1B3 v klinicky relevantních koncentracích, a proto může zvýšit systémovou expozici substrátům OAT3, OATP1B1 nebo OATP1B3 (viz body 4.5).

Eliminace

U pacientů s nově diagnostikovanou AML léčených kombinací ivosidenibu a azacitidinu byla průměrná zdánlivá clearance ivosidenibu v ustáleném stavu 4,6 l/hod (35 %) s průměrným terminálním poločasem 98 hodin (42 %).

U pacientů s cholangiokarcinomem byla průměrná zdánlivá clearance ivosidenibu v ustáleném stavu 6,1 l/hod (31 %) s průměrným terminálním poločasem 129 hodin (102 %).

U zdravých jedinců bylo 77 % jednorázové perorální dávky ivosidenibu nalezeno ve stolici, z čehož 67 % bylo získáno v nezměněné formě. Přibližně 17 % jednorázové perorální dávky bylo nalezeno v moči, z čehož 10 % bylo získáno v nezměněné formě.

Linearita/nelinearita

AUC a C_{max} ivosidenibu se zvyšovaly méně, než by bylo úměrné dávce od 200 mg do 1 200 mg jednou denně (0,4 až 2,4násobek doporučené dávky).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivosidenibu u starších pacientů do 84 let. Farmakokinetika ivosidenibu u pacientů ve věku 85 let nebo starších není známa (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivosidenibu. Farmakokinetika ivosidenibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nebo poruchou funkce ledvin vyžadující dialýzu není známa (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Při použití klasifikace NCI nebyly u pacientů s lehkou poruchou funkce jater pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivosidenibu. Farmakokinetika ivosidenibu u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater u pacientů s nově diagnostikovanou AML a cholangiokarcinomem není známa (viz bod 4.2). Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater stratifikovaných podle Child-Pugh klasifikace.

Další

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ivosidenibu v závislosti na pohlaví, rase, tělesné hmotnosti nebo stavu výkonnosti podle ECOG.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní farmakologie

Potenciál ivosidenibu prodlužovat QT interval byl prokázán v neklinických studiích *in vitro* a *in vivo* při klinicky relevantních plazmatických hladinách.

Toxicita opakovaných dávek

Ve studiích na zvířatech při klinicky relevantních expozicích vyvolal ivosidenib hematologické abnormality (hypocelularitu kostní dřevě, depleci lymfocytů, snížení erytrocytární hmotnosti spolu s extramedulární hematopoézou ve slezině), gastrointestinální toxicitu, nálezy na štítné žláze (hypertrofie/hyperplazie folikulárních buněk u potkanů), jaterní toxicita (zvýšené transaminázy, zvýšená hmotnost, hepatocelulární hypertrofie a nekróza u potkanů a hepatocelulární hypertrofie spojená se zvýšenou hmotností jater u opic) a nálezy na ledvinách (tubulární vakuolizace a nekróza u potkanů).

Toxické účinky pozorované na hematologický systém, gastrointestinální systém a ledviny byly reverzibilní, zatímco toxické účinky pozorované na játra, slezinu a štítnou žlázu byly stále pozorovány na konci období zotavení.

Genotoxicita a karcinogenita

Ivosidenib nebyl mutagenní ani klastogenní v běžných testech genotoxicity *in vitro* a *in vivo*. Studie karcinogenity nebyly s ivosidenibem prováděny.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie fertility nebyly s ivosidenibem provedeny. Ve 28denní studii toxicity po opakované dávce u potkanů byla u samic pozorována atrofie dělohy při netolerovaných dávkách odpovídajících výši 1,7násobku klinické expozice (na základě AUC) a byla reverzibilní po 14denním období rekonvalescence. U předčasně utracených zvířat byla pozorována degenerace varlat u samců při netolerovaných dávkách ve výši přibližně 1,2násobku klinické expozice (na základě AUC).

Ve studiích embryofetálního vývoje na potkanech se při absenci toxicity pro matku objevila nižší tělesná hmotnost plodu a opožděná osifikace kostry. U králíků byla pozorována toxicita pro matku, spontánní potraty, snížená tělesná hmotnost plodu, zvýšené ztráty po implantaci, opožděná osifikace skeletu a odchylky ve vývoji viscerálních orgánů (malá slezina). Studie na zvířatech ukazují, že ivosidenib prochází placentou a nachází se v plazmě plodu. U potkanů a králíků byly hladiny bez nežádoucích účinků pro embryofetální vývoj 0,4násobkem a 1,4násobkem klinické expozice (na základě AUC).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Acetát-sukcinát hypromelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Potahová vrstva

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktózy
Triacetin
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem a PE indukční tepelnou těsnicí vložkou. Jedna lahvička obsahuje 60 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel v HDPE nádobce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1728/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.