

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tibsovo 250 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg ивосидениб (ivosidenib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 9,5 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Сини, овални филмирани таблетки с дължина около 18 mm, с вдлъбнато релефно означение „IVO“ от едната страна и „250“ – от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Tibsovo в комбинация с азациитидин е показан за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ) с R132 мутация на изоцитрат дехидрогеназа-1 (IDH1), които не отговарят на условията за стандартна индукционна химиотерапия (вж. точка 5.1).

Tibsovo като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином с R132 мутация на IDH1, които преди това са били лекувани с поне една предходна линия системна терапия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекари с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Преди да започнат да приемат Tibsovo, пациентите трябва да имат потвърждение за наличието на R132 мутация на IDH1 с помощта на подходящ диагностичен тест.

### Дозировка

#### *Остра миелоидна левкемия*

Препоръчителната доза е 500 mg ивосидениб (2 x 250 mg таблетки), приет перорално веднъж дневно.

Приемът на ивосидениб трябва да започне в ден 1 от цикъл 1 в комбинация с азацитидин при доза 75 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, интравенозно или подкожно, веднъж дневно в дни 1 – 7 от всеки 28-дневен цикъл. Моля, вижте пълната продуктова информация за азацитидин. През първия цикъл на лечение с азацитидин трябва да се прилага цялата доза. Препоръчва се пациентите да преминат минимум 6 цикъла на лечение.

За дозировката и начина на приложение на азацитидин, моля прочетете пълната продуктова информация на азацитидин.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до поява на непоносимост от страна на пациента.

#### *Холангиокарцином*

Препоръчителната доза е 500 mg ивосидениб (2 x 250 mg таблетки), приет перорално веднъж дневно.

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до поява на непоносимост от страна на пациента.

#### Пропуснати или отложени дози

Ако една доза е пропусната или не е приета в обичайното време, таблетките трябва да се приемат възможно най-скоро в рамките на 12 часа след пропуснатата доза. Не трябва да се приемат две дози в рамките на 12 часа. Таблетките трябва да се приемат както обикновено на следващия ден.

Ако след прием на доза настъпи повръщане, не трябва да се приемат заместващи таблетки. Таблетките трябва да се приемат както обикновено на следващия ден.

#### Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение, и наблюдение

Преди започване на лечението трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ). Коригираният според сърдечната честота QT-интервал (QTc) трябва да бъде под 450 msec преди започване на лечението, а при наличие на промени в QT-интервала лекарите трябва внимателно да извършат повторна оценка на съотношението полза/риск от започване на лечение с ивосидениб. В случай удължаването на QTc-интервала е между 480 msec и 500 msec, започването на лечение с ивосидениб трябва да бъде изключение и да е придружено от внимателно наблюдение.

ЕКГ трябва да се прави преди започване на лечението, поне веднъж седмично през първите 3 седмици от терапията, а след това веднъж месечно, ако QTc-интервала остава ≤ 480 msec. Промените на QTc-интервала трябва да се лекуват своевременно (вж. таблица 1 и точка 4.4). В случай на насочваща симптоматика трябва да се направи ЕКГ, според клиничните показания.

Съпътстващо приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала, или на умерени или силни инхибитори на СYP3A4 може да увеличи риска от удължаване на QTc-интервала и по време на лечението с Tibsovo такова приложение трябва да се избягва, когато е възможно. Ако не е възможно да се използва подходящо алтернативно лечение, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и да се извършва внимателно наблюдение за удължаване на QTc-интервала. Трябва да се направи ЕКГ преди съпътстващото приложение, да се извършва ежеседмично наблюдение в продължение на поне 3 седмици, а след това – според клиничните показания (вж. по-долу и точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Пълна кръвна картина и биохимия на кръвта трябва да се оценяват преди започване на лечението с Tibsovo, поне веднъж седмично през първия месец на лечението, веднъж на всеки две седмици през втория месец и при всяко посещение при лекар през целия период на лечението според клиничните показания.

Модифициране на дозата при съпътстващо приложение на умерени или силни инхибитори на СУРЗА4

Ако употребата на умерени или силни инхибитори на СУРЗА4 не може да бъде избегната, препоръчителната доза ивосидениб трябва да бъде намалена на 250 mg (1 x 250 mg таблетка) веднъж дневно. Ако бъде спряна употребата на умерения или силния инхибитор на СУРЗА4, дозата ивосидениб трябва да се увеличи на 500 mg след най-малко 5 полуживота на инхибитора на СУРЗА4 (вж. по-горе и точки 4.4 и 4.5).

Промени в дозата и препоръки за лечение на нежелани реакции

**Таблица 1 – Препоръчителни промени в дозата поради нежелани реакции**

Нежелана реакция	Препоръчително действие
Синдром на диференциация (вж. точки 4.4 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При съмнение за синдром на диференциация прилагайте системни кортикостероиди за минимум 3 дни и ги намалете чак след отшумяването на симптомите. Преждевременното прекратяване на лечението може да доведе до повторна поява на симптомите.</li> <li>• Започнете наблюдение на хемодинамиката до отшумяването на симптомите и в продължение на минимум 3 дни.</li> <li>• Прекъснете приема на Tibsovo, ако тежките признаци/симптоми продължат повече от 48 часа след започване на приложението на системните кортикостероиди.</li> <li>• Възобновете лечението с 500 mg ивосидениб веднъж дневно, когато признаците/симптомите станат умерени или по-леки и при подобряване на клиничното състояние.</li> </ul>
Левкоцитоза (брой на белите кръвни клетки > 25 x 10 <sup>9</sup> /l или абсолютно увеличение на общия брой на белите кръвни клетки > 15 x 10 <sup>9</sup> /l спрямо изходното ниво, вж. точки 4.4 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Започнете лечение с хидроксикарбамид в съответствие с практиката на лечебното заведение и левкофереза, според клиничните показания.</li> <li>• Намалете приема на хидроксикарбамид чак след подобряване на състоянието или отшумяване на левкоцитозата. Преждевременното прекратяване на лечението може да доведе до повторна поява.</li> <li>• Прекъснете приема на Tibsovo, ако левкоцитозата не намалява след започване на лечението с хидроксикарбамид.</li> <li>• Възобновете лечението с 500 mg ивосидениб веднъж дневно, след отшумяване на левкоцитозата.</li> </ul>

<p>Удължаване на QTc-интервала &gt; 480 до 500 msec (степен 2, вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдавайте нивата на електролитите прилагайте добавки според клиничните показания.</li> <li>• Прегледайте и коригирайте дозата на съпътстващо приеманите лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала (вж. точка 4.5).</li> <li>• Прекъснете приема на Tibsovo, докато QTc-интервалът се върне до <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Възобновете лечението с 500 mg ивосидениб веднъж дневно, след като QTc-интервалът се върне до <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Наблюдавайте ЕКГ поне веднъж седмично в продължение на 3 седмици и според клиничните показания, след като QTc-интервалът се върне до <math>\leq 480</math> msec.</li> </ul>
<p>Удължаване на QTc-интервала &gt; 500 msec (степен 3, вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наблюдавайте нивата на електролитите и прилагайте добавки според клиничните показания.</li> <li>• Прегледайте и коригирайте дозата на съпътстващо приеманите лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала (вж. точка 4.5).</li> <li>• Прекъснете лечението с Tibsovo и наблюдавайте ЕКГ на всеки 24 часа, докато QTc-интервалът се върне в рамките на 30 msec от стойността на изходно ниво или до <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• В случай на удължаване на QTc интервала &gt; 550 msec, в допълнение към вече планираното прекъсване на ивосидениб, обмислете поставяне на пациента под непрекъснат електрокардиографски мониторинг, докато QTc се върне до стойности &lt; 500 msec.</li> <li>• Възобновете лечението с 250 mg ивосидениб веднъж дневно, след като QTc-интервала се върне в рамките на 30 msec от стойността на изходно ниво или до <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Наблюдавайте ЕКГ поне веднъж седмично в продължение на 3 седмици и според клиничните показания, след като QTc-интервалът се върне в рамките на 30 msec от стойността на изходно ниво или до <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Ако се установи алтернативна етиология на удължаването на QTc-интервала, дозата може да се увеличи до 500 mg ивосидениб веднъж дневно.</li> </ul>

Удължаване на QTc-интервала с признаци/симптоми на животозастрашаваща камерна аритмия (степен 4, вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратете окончателно лечението.</li> </ul>
Други нежелани реакции степен 3 или от по-висока степен	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете приема на Tibsovo до отшумяване на токсичността до степен 1 или до по-ниска степен, или до изходно ниво, след което възобновете приема на 500 mg дневно (токсичност степен 3) или на 250 mg дневно (токсичност степен 4).</li> <li>• При повторна проява на токсичност степен 3 (за втори път) намалете дозата Tibsovo на 250 mg дневно до отшумяване на токсичността, след което възобновете приема на 500 mg дневно.</li> <li>• При повторна поява на токсичност степен 3 (за трети път) или повторна поява на токсичност степен 4 прекратете приема на Tibsovo.</li> </ul>

Степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години, вж. точки 4.8 и 5.2). Липсват данни за пациенти на 85 години и по-възрастни.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека (eGFR  $\geq 60$  до  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или умерена степен на (eGFR  $\geq 30$  до  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) бъбречно увреждане. Не е определена препоръчителна доза за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tibsovo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). Не е определена препоръчителна доза за пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (класове В и С по Child-Pugh). Tibsovo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Tibsovo при деца и юноши на възраст  $< 18$  години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Tibsovo е предназначен за перорално приложение.

Таблетките се приемат веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден. Пациентите не трябва да ядат нищо 2 часа преди и 1 час след приема на таблетките (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват да консумират грейпфрут и сок от грейпфрут по време на лечението (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не поглъщат сушителя силикагел, съдържащ се в бутилката с таблетките (вж. точка 6.5).

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение на силни индуктори на CYP3A4 или дабигатран (вж. точка 4.5).

Вроден синдром на удължен QT-интервал.

Фамилна анамнеза за внезапна смърт или за полиморфна камерна аритмия.

QT/QTc-интервал > 500 msec, независимо от метода на коригиране (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Синдром на диференциация при пациенти с остра миелоидна левкемия

След лечение с ивосидениб се съобщава за синдром на диференциация (вж. точка 4.8). Ако не се лекува, синдромът на диференциация може да бъде животозастрашаващ или летален (вж. по-долу и точка 4.2). Синдромът на диференциация е свързан с бърза пролиферация и диференциация на миелоидните клетки. Симптомите включват: неинфекциозна левкоцитоза, периферен оток, пирексия, диспнея, плеврален излив, хипотония, хипоксия, белодробен оток, пневмонит, перикарден излив, обрив, претоварване с течности, синдром на туморен лизис и повишен креатинин. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на синдрома на диференциация и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се появят такива признаци или симптоми, както и за необходимостта винаги да носят със себе си сигналната карта на пациента.

При съмнение за синдром на диференциация прилагайте системни кортикостероиди и започнете наблюдение на хемодинамиката до отшумяването на симптомите и в продължение на минимум 3 дни.

Ако се установи левкоцитоза, започнете лечение с хидроксикарбамид в съответствие с практиката на лечение в лечебното заведение и левкофереза, според клиничните показания (вж. точка 4.5).

Намалете приема на кортикостероиди и хидроксикарбамид чак след отшумяването на симптомите. Симптомите на синдрома на диференциация могат да се появят отново при преждевременно прекратяване на лечението с кортикостероиди и/или хидроксикарбамид. Прекъснете лечението с Tibsovo, ако тежките признаци/симптоми продължат повече от 48 часа след започване на приложението на системните кортикостероиди, и възобновете лечението с 500 mg ивосидениб веднъж дневно, когато признаците/симптомите станат умерени или по-леки и при подобряване на клиничното състояние на пациента.

#### Удължаване на QTc-интервала

След лечение с ивосидениб се съобщава за удължаване на QTc-интервала (вж. точка 4.8). Трябва да се направи ЕКГ преди започване на лечението, поне веднъж седмично през първите 3 седмици от терапията, а след това веднъж месечно, ако QTc-интервалът остава  $\leq 480$  msec (вж. точка 4.2). Всички отклонения трябва да се лекуват своевременно (вж. точка 4.2). В случай на насочваща симптоматика трябва да се направи ЕКГ, според клиничните показания. В случай на тежко повръщане и/или диария трябва да се направи оценка на нарушенията на серумните електролити, особено хипокалиемия и хипомагнезиемия.

Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от удължаване на QT-интервала и за неговите признаци и симптоми (палпитации, замаяност, синкоп или дори сърдечен арест) и трябва да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с лекаря си, ако се появят такива признаци или симптоми.

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTс-интервала, или на умерени или мощни инхибитори на СУР3А4 може да увеличи риска от удължаване на QTс-интервала и по време на лечението с Tibsovo такова приложение трябва да се избягва, когато е възможно. Ако не е възможно да се използва подходящо алтернативно лечение, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и да се извършва внимателно наблюдение за удължаване на QTс-интервала. Трябва да се направи ЕКГ преди съпътстващото приложение, да се извършва ежеседмично наблюдение в продължение на поне 3 седмици, а след това – според клиничните показания. Препоръчителната доза ивосидениб трябва да бъде намалена на 250 mg веднъж дневно, ако употребата на умерени или мощни инхибитори на СУР3А4 не може да бъде избегната (вж. точки 4.2 и 4.5).

Ако приложението на фуросемид (субстрат на ОАТ3) е клинично показано за овладяване на признаците/симптомите на синдрома на диференциация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за електролитен дисбаланс и удължаване на QTс-интервала.

По време на лечението с ивосидениб пациентите със застойна сърдечна недостатъчност или електролитни нарушения трябва да бъдат наблюдавани внимателно, като периодично се наблюдават ЕКГ и нивата на електролитите.

Лечението с Tibsovo трябва да се прекрати окончателно, ако пациентите развият удължаване на QTс-интервала с признаци или симптоми на животозастрашаваща аритмия (вж. точка 4.2).

Ивосидениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които имат нива на албумин под границите на нормата, или са с поднормено тегло.

#### Тежко бъбречно увреждане

Безопасността и ефикасността на ивосидениб не са установени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Tibsovo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ивосидениб не са установени при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (класове В и С по Child-Pugh). Tibsovo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2). Tibsovo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) (вж.точка 4.8).

#### Субстрати на СУР3А4

Ивосидениб индуцира СУР3А4 и следователно може да намали системната експозиция на СУР3А4 субстратите. Пациентите трябва да се наблюдават за загуба на противогъбична ефикасност, ако употребата на итраконазол или кетоназол не може да бъде избегната (вж.точка 4.5)

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция



Жените с детероден потенциал трябва да си направят тест за бременност преди започване на лечението с Tibsovo и трябва да избягват забременяване по време на терапията (вж. точка 4.6).

Жените с детероден потенциал и мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Tibsovo и поне 1 месец след последната доза.

Ивосидениб може да намали системната концентрация на хормоналните контрацептиви, поради което се препоръчва едновременна употреба на бариерен метод за контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6).

#### Непоносимост към лактоза

Tibsovo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция трябва да избягват приема на този лекарствен продукт.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на други лекарствени продукти върху ивосидениб

##### *Мощни индуктори на CYP3A4*

Ивосидениб е субстрат на CYP3A4. Очаква се съпътстващото приложение на мощни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) да намали плазмените концентрации на ивосидениб и такова приложение е противопоказано по време на лечението с Tibsovo (вж. точка 4.3). Не са провеждани клинични проучвания за оценка на фармакокинетиката на ивосидениб при наличие на индуктор на CYP3A4.

##### *Умерени или мощни инхибитори на CYP3A4*

При здрави хора приемът на единична доза от 250 mg ивосидениб и 200 mg итраконазол веднъж дневно в продължение на 18 дни е увеличил AUC на ивосидениб със 169% (90% ДИ: 145, 195) без промяна на  $C_{max}$ . Съпътстващото приложение на умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 повишава плазмените концентрации на ивосидениб. Това може да повиши риска от удължаване на QTc-интервала и когато е възможно, по време на лечението с Tibsovo трябва да се обмисли използването на подходящи алтернативи, различни от умерени или мощни инхибитори на CYP3A4. Ако не е възможно да се използва подходящо алтернативно лечение, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и да се извършва внимателно наблюдение за удължаване на QTc-интервала. Ако употребата на умерени или мощни инхибитори на CYP3A4 не може да бъде избегната, препоръчителната доза ивосидениб трябва да бъде намалена на 250 mg веднъж дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

- Умерените инхибитори на CYP3A4 включват: апрепитант, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, грейпфрут и сок от грейпфрут, исавуконазол, верапамил.
- Мощните инхибитори на CYP3A4 включват: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ритонавир, вориконазол.

##### *Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала*

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc-интервала (напр. антиаритмични средства, флуорохинолони, 5-HT<sub>3</sub> рецепторни антагонисти,

триазолови противогъбични средства) може да увеличи риска от удължаване на QTc-интервала и по време на лечението с Tibsovo такова приложение трябва да се избягва, когато е възможно. Ако не е възможно да се използва подходящо алтернативно лечение, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и да се извършва внимателно наблюдение за удължаване на QTc-интервала (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Ефект на ивосидениб върху други лекарствени продукти

##### *Взаимодействия с транспортери*

Ивосидениб инхибира P-гр и има потенциала да индуцира P-гр. Поради това може да промени системната експозиция на активни вещества, които се транспортират предимно от P-гр (напр. дабигатран). Съвместното приложение на дабигатран е противопоказано (вж. точка 4.3).

Ивосидениб инхибира OAT3, транспортера на органични аниони1B1 (OATP1B1) и транспортера на органични аниони1B3 (OATP1B3). Следователно може да повиши системната експозиция на субстрати на OAT3 или на OATP1B1/1B3. Когато е възможно, по време на лечението с Tibsovo трябва да се избягва съпътстващото приложение на субстрати на OAT3 (напр. бензилпеницилин, фуросемид) или чувствителни субстрати на OATP1B1/1B3 (напр. аторвастатин, правастатин, розувастатин) (вж. точка 5.2). Ако не е възможно да се използва подходящо алтернативно лечение, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание. Ако приложението на фуросемид е клинично показано за овладяване на признаците/симптомите на синдрома на диференциация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за електролитен дисбаланс и удължаване на QTc-интервала.

##### *Ензимна индукция*

#### Ензими от групата на цитохром P450 (CYP)

Ивосидениб индуцира CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и може да индуцира CYP2C19. Следователно може да намали системната експозиция на субстрати на тези ензими. По време на лечението с Tibsovo трябва да се обмисли използването на подходящи алтернативи, различни от субстрати на CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 или CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс или от субстрати на CYP2C19. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за загуба на ефикасността на субстрата, ако употребата на такива лекарствени продукти не може да бъде избегната (вж. точка 5.2).

- Субстратите на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс включват: алфентанил, циклоспорин, еверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус.
- Субстратите на CYP2B6 с тесен терапевтичен индекс включват: циклофосфамид, ифосфамид, метадон.
- Субстратите на CYP2C8 с тесен терапевтичен индекс включват: паклитаксел, пиоглитазон, репаглинид.
- Субстратите на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс включват: фенитоин, варфарин.
- Субстратите на CYP2C19 включват: омепразол.

Итраконазол или кетоконазол не трябва да се използват съпътстващо с Tibsovo поради очакваната загуба на противогъбичната ефикасност.

Ивосидениб може да намали системната концентрация на хормоналните контрацептиви, поради което се препоръчва едновременна употреба на бариерен метод за контрацепция в продължение на поне 1 месец след последната доза (вж. точки 4.4 и 4.6).

#### Уридин дифосфат глюкуронилтрансферази (UGT)

Ивосидениб разполага с потенциала да индуцира UGT и следователно може да намали системната експозиция на субстрати на тези ензими (напр. ламотрижин, ралтегравир). По време на лечението с Tibsovo трябва да се обмисли използването на подходящи алтернативи, които не са субстрати на UGT. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за загуба на ефикасност на

субстрата на UGT, ако употребата на такива лекарствени продукти не може да бъде избегната (вж. точка 5.2).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да направят тест за бременност преди започване на лечението с Tibsovo и трябва да избягват забременяване по време на терапията (вж. точка 4.4).

Жените с детероден потенциал и мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Tibsovo и поне 1 месец след последната доза.

Ивосидениб може да намали системната концентрация на хормоналните контрацептиви, поради което се препоръчва едновременна употреба на алтернативен метод за контрацепция, като например бариерни контрацептиви (вж. точки 4.4 и 4.5).

##### Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на ивосидениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Tibsovo не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса, ако се използва по време на бременност или ако пациентката (или партньорката на лекуван пациент от мъжки пол) забременее по време на лечението или през едномесечния период след последната доза.

##### Кърмене

Не е известно дали ивосидениб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не са провеждани проучвания при животни за оценка на екскрецията на ивосидениб и на неговите метаболити в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Tibsovo и в продължение на поне 1 месец след последната доза.

##### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ивосидениб върху фертилитета при хора. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни за оценка на ефекта на ивосидениб. Нежелани ефективърху репродуктивните органи, са наблюдавани при 28-дневно проучване за токсичност при многократно приложение (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези ефекти не е известна.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ивосидениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, които приемат ивосидениб, се съобщава за умора и замаяност (вж. точка 4.8) и те трябва да се вземат предвид при преценката на способността на пациента да шофира или да работи с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Новодиагностицирана остра миелоидна левкемия в комбинация с азациитидин

### Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции са повръщане (40%), неутропения (31%), тромбоцитопения (28%), удължен QT-интервал в електрокардиограмата (21%), безсъние (19%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са синдром на диференциация (8%) и тромбоцитопения (3%).

При пациенти, лекувани с ивосидениб в комбинация с азацитидин, честотата на прекратяване на лечението с ивосидениб поради нежелани реакции е 6%. Нежеланите реакции, довели до прекратяване на лечението, са удължен QT-интервал в електрокардиограмата (1%), безсъние (1%), неутропения (1%) и тромбоцитопения (1%).

Честотата на прекъсване на приема на ивосидениб поради нежелани реакции е 35%. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приема, са неутропения (24%), удължен QT-интервал в електрокардиограмата (7%), тромбоцитопения (7%), левкопения (4%) и синдром на диференциация (3%).

Честотата на намаляване на дозата ивосидениб поради нежелани реакции е 19%. Нежеланите реакции, довели до намаляване на дозата, са удължен QT-интервал в електрокардиограмата (10%), неутропения (8%) и тромбоцитопения (1%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се основава на проучването AG120-C-009, което включва 72 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, рандомизирани на лечение с ивосидениб (500 mg дневно) в комбинация с азацитидин. Медианата на продължителността на лечението с Tibsovo е 8 месеца (диапазон от 0,1 до 40,0 месеца). Честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, при което част от събитията, свързани с конкретна нежелана реакция, могат да имат други причини, различни от приема на ивосидениб, като например заболяването, други лекарствени продукти или несвързани причини.

Честотата се дефинира като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Във всяка група в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2 – Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с ивосидениб в комбинация с азацитидин в клиничното проучване AG120-C-009 (N = 72)**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Синдром на диференциация, левкоцитоза, тромбоцитопения, неутропения
	Чести	Левкопения
Психични нарушения	Много чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
	Чести	Периферна невропатия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане <sup>1</sup>
	Чести	Орофарингеална болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в крайниците, артралгия, болка в гърба

Изследвания	Много чести	Удължен QT-интервал в електрокардиограмата
-------------	-------------	--

<sup>1</sup>Груповият термин включва повръщане и гадене.

### Предходно лекуван локално авансирал или метастатичен холангиокарцином

#### Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции са умора (43%), гадене (42%), коремна болка (35%), диария (35%), намален апетит (24%), асцит (23%), повръщане (23%), анемия (19%) и обрив (15%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са асцит (2%), хипербилирубинемия (2%) и холестатична жълтеница (2%).

При пациентите, лекувани с ивосидениб, честотата на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е 2%. Нежеланите реакции, довели до прекратяване на лечението, са асцит (1%) и хипербилирубинемия (1%).

Честотата на прекъсване на приема на ивосидениб поради нежелани реакции е 16%. Най-честите нежелани реакции, довели до прекъсване на приема, са хипербилирубинемия (3%), повишена аланинаминотрансфераза (3%), повишена аспартатаминотрансфераза (3%), асцит (2%) и умора (2%).

Честотата на намаляване на дозата ивосидениб поради нежелани реакции е 4%. Нежеланите реакции, довели до намаляване на дозата, са удължен QT-интервал в електрокардиограмата (3%) и периферна невропатия (1%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се основава на проучването AG120-C-005, което включва 123 пациенти с предходно лекуван локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, рандомизирани на лечение с 500 mg ивосидениб веднъж дневно. Медианата на продължителността на лечението с Tibsovo е 2,8 месеца (диапазон от 0,1 до 45,1 месеца); средна стойност (стандартно отклонение [SD]) 6,7 (8,2) месеца).

Честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, при което част от събитията, свързани с конкретна нежелана реакция, могат да имат други причини, различни от приема на ивосидениб, като например заболяването, други лекарствени продукти или несвързани причини.

Честотата е дефинирана като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 3 – Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, лекувани с ивосидениб в клиничното проучване AG120-C-005 (N = 123)**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна невропатия, главоболие

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Асцит, диария, повръщане, гадене, коремна болка
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Холестатична жълтеница, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив <sup>1</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
	Чести	Падане
Изследвания	Много чести	Повишена аспаратаминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта
	Чести	Удължен QT-интервал в електрокардиограмата, повишена аланинаминотрансфераза, намален брой на белите кръвни клетки, намален брой на тромбоцитите

<sup>1</sup>Груповият термин включва обрив, макуло-папулозен обрив, еритем, макулозен обрив, генерализиран екسفолитивен дерматит, лекарствена ерупция и лекарствена свръхчувствителност.

#### Описание на избраните нежелани лекарствени реакции

##### Синдром на диференциация при пациенти с остра миелоидна левкемия (вж. точки 4.2 и 4.4)

В проучването AG120-C-009 при 72 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с Tivoso в комбинация с азациитидин, при 14% е наблюдаван синдром на диференциация. Лечението с ивосидениб не е прекратено поради синдром на диференциация при нито един пациент, а прекъсване на приема (3%) с цел овладяване на признаците/симптомите се е наложило при малка част от пациентите. Всичките 10 пациенти, получили синдром на диференциация, са се възстановили след лечението или след прекъсването на приема на Tivoso. Медианата на времето до появата на синдрома на диференциация е била 20 дни. Синдромът на диференциация се е появил най-рано 3 дни до 46 дни след започване на лечението в хода на комбинираната терапия.

##### Удължаване на QTc-интервала (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5)

В проучването AG120-C-009 при 72 пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с ивосидениб в комбинация с азациитидин, при 21% е съобщено за удължен QT-интервал в електрокардиограмата; при 11% са наблюдавани реакции от степен 3 или по-висока. Въз основа на анализа на ЕКГ е установено, че при 15% от пациентите, лекувани с ивосидениб в комбинация с азациитидин, при които е направена поне една оценка на ЕКГ след изходното ниво, QTc-интервалът е > 500 msec, а при 24% има удължаване на QTc-интервала с > 60 msec спрямо изходното ниво. При един процент (1%) от пациентите лечението с ивосидениб е прекратено поради удължен QT-интервал в електрокардиограмата, като прекъсване и намаляване на дозата се е наложило съответно при 7% и 10% от пациентите. Медианата на времето до появата на удължаването на QT-интервала при пациентите, лекувани с ивосидениб, е 29 дни. Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата е настъпило най-рано 1 ден до 18 месеца след започване на лечението.

В проучването AG120-C-005 при 123 пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином, лекувани с ивосидениб като монотерапия, при 10% е съобщено за удължен QT-интервал в електрокардиограмата; при 2% са наблюдавани реакции степен 3 или по-висока. Въз основа на анализа на ЕКГ 2% от пациентите са имали QTc-интервал > 500 msec, а при 5% има удължаване на QTc-интервала с > 60 msec спрямо изходното ниво. При 3% от пациентите се е наложило намаляване на дозата с цел овладяване на признаците/симптомите. Медианата на времето до появата на удължаването на QT-интервала при пациентите, лекувани с ивосидениб като монотерапия, е 28 дни. Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата е настъпило най-рано 1 ден до 23 месеца след започване на лечението.

## Специални популации

### Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ивосидениб не са установени при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (клас В и С по Child-Pugh). Наблюдава се тенденция към по-висока честота на нежеланите реакции при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 5.2).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране токсичността вероятно ще се прояви като обостряне на нежеланите реакции, свързани с ивосидениб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и трябва да им бъде осигурено подходящо поддържащо лечение (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма специфичен антидот за предозиране на ивосидениб.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други антинеопластични средства  
АТС код: L01XX62

#### Механизъм на действие

Ивосидениб е инхибитор на мутиралния ензим IDH1. Мутантната форма на IDH1 превръща алфа-кетоглутарата ( $\alpha$ -KG) в 2-хидроксиглутарат (2-HG), който блокира клетъчната диференциация и подпомага туморогенезата както при хематологични, така и при нехематологични злокачествени заболявания. Механизмът на действие на ивосидениб, освен способността му да намалява 2-HG и да възстановява клетъчната диференциация, не е напълно изяснен при различните показания.

#### Фармакодинамични ефекти

Многократните дози ивосидениб 500 mg дневно намаляват плазмените концентрации на 2-HG при пациенти с хематологични злокачествени заболявания и с холангиокарцином с мутантна форма на IDH1 до нива, близки до наблюдаваните при здрави хора. В костния мозък на пациенти с хематологични злокачествени заболявания и в туморната биопсия на пациенти с холангиокарцином средното (% коефициент на вариация [%CV]) понижение на концентрациите на 2-HG е съответно 93,1% (11,1%) и 82,2% (32,4%).

С помощта на модел на връзката между концентрацията на ивосидениб и QTc-интервала е прогнозиранозависимо от концентрацията удължаване на QTc-интервала с приблизително 17,2 msec (90% ДИ: 14,7; 19,7) при  $C_{max}$  в стационарно състояние въз основа на анализ, проведен при 173 пациенти с ОМЛ, които са получавали 500 mg ивосидениб веднъж дневно. Зависимо от концентрацията удължаване на QTc-интервала с приблизително 17,2 msec (90% ДИ: 14,3; 20,2) е наблюдавано при  $C_{max}$  в стационарно състояние след прием на дневна доза 500 mg въз основа на анализ, проведен при 101 пациенти с холангиокарцином, които са получавали ивосидениб 500 mg дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

## Клинична ефикасност

### Новодиагностицирана остра миелоидна левкемия в комбинация с азацитидин

Ефикасността и безопасността на Tivsovo е оценена в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (AG120-C-009) при 146 възрастни пациенти с нелекувана преди това ОМЛ с мутация на IDH1, които не отговарят на условията за провеждане на интензивна индукционна химиотерапия въз основа на поне един от следните критерии: възраст 75 или повече години, функционален статус 2 по Източната обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), тежко сърдечно или белодробно заболяване, чернодробно увреждане с билирубин > 1,5 пъти горната граница на нормата, креатининов клирънс < 45 ml/min или други съпътстващи заболявания. При всички участници е извършен анализ на генните мутации за централно потвърждаване на мутацията на IDH1 от костен мозък и/или периферна кръв с помощта на Abbott RealTime™ IDH1 анализа. Пациентите са рандомизирани да получават или Tivsovo 500 mg или съответстващо плацебо перорално веднъж дневно с азацитидин 75 mg/m<sup>2</sup>/ден подкожно или интравенозно в продължение на 1 седмица на всеки 4 седмици до края на проучването, до прогресия на заболяването или до възникване на неприемлива токсичност.

Медианата на възрастта на пациентите, лекувани с Tivsovo, е 76 години (диапазон: 58 до 84); 58% са мъже; 21% са азиатци, 17% са бели, за 61% не се съобщава; с функционален статус по ECOG 0 (19%), 1 (44%) или 2 (36%). Седемдесет и пет процента от пациентите са имали *de novo* ОМЛ. Като цяло при пациентите с документиран ниск (4%), интермедиерен (67%) или висок/друг (26%) цитогенетичен риск, оценен от изследователите въз основа на указанията за клиничната практика в онкологията (2017 г.) на Националната онкологична мрежа (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Ефикасността се определя въз основа на първичната крайна точка за ефикасност – преживяемост без събития (EFS), измерена от датата на рандомизиране до настъпване на неуспех на лечението, рецидив след ремисия или смърт по каквато и да е причина. Неуспехът на лечението се дефинира като непостигане на пълна ремисия (CR) до седмица 24. Общата преживяемост (OS), честотата на CR, честотата на CR + CR с частично хематологично възстановяване (CR + CRh) и честотата на обективен отговор (ORR) са основните вторични крайни точки за ефикасност (таблица 4 и фигура 1).

**Таблица 4 – Резултати за ефикасност при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ в комбинация с азацитидин**

Крайна точка	Ивосидениб (500 mg дневно) + азацитидин N = 72	Плацебо + азацитидин N = 74
<b>Преживяемост без събития, събития (%)</b>	46 (63,9)	62 (83,8)
Неуспех на лечението	42 (58,3)	59 (79,7)
Рецидив	3 (4,2)	2 (2,7)
Смърт	1 (1,4)	1 (1,4)
Коефициент на риск <sup>1</sup> (95% ДИ)	0,33 (0,16; 0,69)	
<b>OS, събития (%)</b>	28 (38,9)	46 (62,2)
Медиана на OS (95% ДИ), месеци	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Коефициент на риск <sup>1</sup> (95% ДИ)	0,44 (0,27; 0,73)	
<b>CR, n (%)</b>	34 (47,2)	11 (14,9)
95% ДИ <sup>2</sup>	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Съотношение на шансовете <sup>3</sup> (95% ДИ)	4,76 (2,15; 10,50)	
<b>Честота на CR + CRh, n (%)</b>	38 (52,8)	13 (17,6)
95% ДИ <sup>2</sup>	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)



Съотношение на шансовете <sup>3</sup> (95% ДИ)	5,01 (2,32; 10,81)	
Честота на CR + CRi, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% ДИ <sup>2</sup>	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Съотношение на шансовете <sup>3</sup> (95% ДИ)	5,90 (2,69; 12,97)	

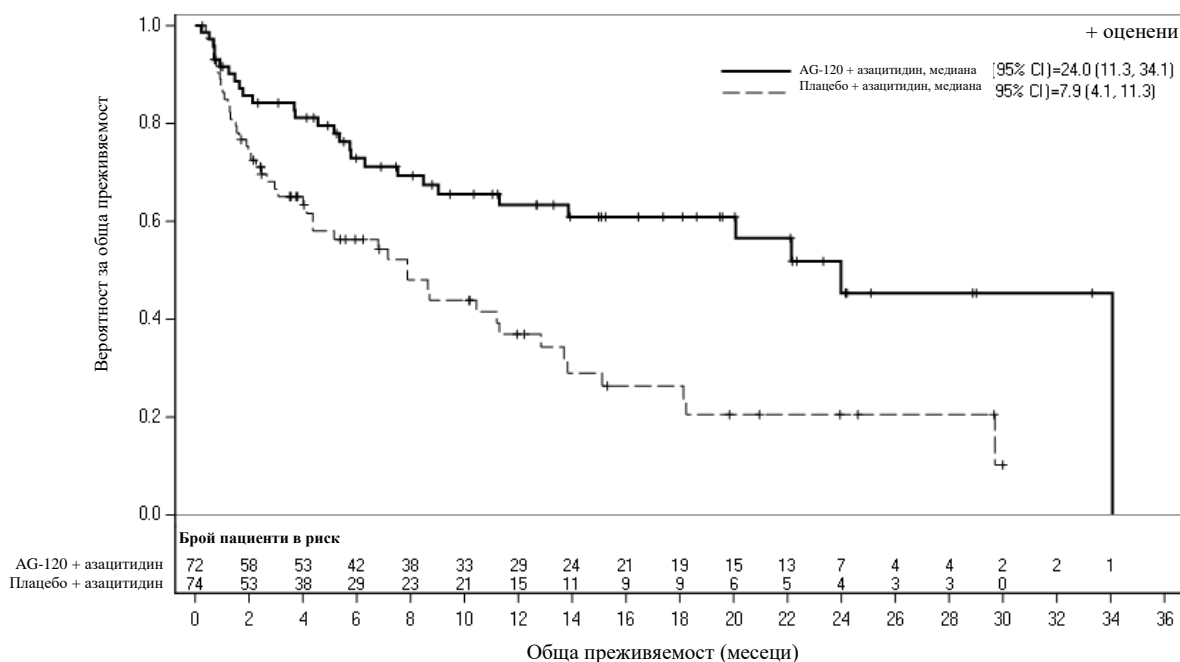
ДИ: доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRh = пълна ремисия с частично хематологично възстановяване; CRi = пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване; OS = обща преживяемост; PR = частичен отговор.

<sup>1</sup>Съотношението на риска е изчислено с помощта на модела на Сох за пропорционалност на риска, стратифициран по стратификационните фактори на рандомизацията (статус на ОМЛ и географски регион), като знаменателят е плацебо + азацитидин (PBO + AZA).

<sup>2</sup>ДИ на процентната стойност се изчислява по метода на Clopper and Pearson (точен биномен метод).

<sup>3</sup>Оценката от теста на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) за отношението на шансовете се изчислява със знаменател PBO + AZA.

**Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS)**



AG120 = ивосидениб

Актуализиран анализ на OS, проведен при 64,2% (N = 95) от събитията, потвърждава ползата за общата преживяемост на Tibsovo в комбинация с азацитидин в сравнение с плацебо в комбинация с азацитидин, с медиана на OS съответно 29,3 месеца спрямо 7,9 месеца, (HR = 0,42; 95% CI: 0,27 до 0,65).

#### Предходно лекуван локално авансирал или метастатичен холангиокарцином

Ефикасността на Tibsovo е оценена в рандомизирано (2:1), многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 (проучване AG120-C-005) при 185 възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином с мутация на IDH1 R132, чието заболяване е прогресирало след поне 1, но не повече от 2 предходни схеми на лечение, включващи поне една схема с гемцитабин или 5-FU и очаквана преживяемост  $\geq 3$  месеца.

Пациентите са рандомизирани да получават или Tibsovo 500 mg перорално веднъж дневно, или съответстващо плацебо до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Рандомизацията е стратифицирана според броя на предходните терапии (1 или 2). На отговарящите на условията пациенти, които са били рандомизирани да получават плацебо, е било позволено да преминат към Tibsovo след документирана рентгенографска прогресия на

заболяването, оценена от изследователя. Изследване за генна мутация за централно потвърждаване на мутацията на IDH1 от биопсия на туморната тъкан са извършени при всички участници с помощта на Oncomine™ Dx Target Test.

Медианата на възрастта е 62 години (диапазон: 33 до 83). По-голямата част от пациентите са жени (63%), 57% са бели, а 37% са с функционален статус по ECOG 0 (37%) или 1 (62%). Всички пациенти са получавали поне 1 предходна линия системна терапия, а 47% са получавали две предходни линии. При поставяне на диагнозата повечето пациенти са имали интрахепатален холангиокарцином (91%), а 92% са били с метастатично заболяване. И в двете рамена 70% от пациентите са имали мутация R132C, 15% са имали мутация R132L, 12% са имали мутация R132G, 1,6% са имали мутация R132S и 1,1% са имали мутация R132H.

Първичният краен измерител за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS), определена от независим рентгенологичен център (IRC) в съответствие с Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), версия 1.1. Този измерител се дефинира като времето от рандомизацията до прогресия на заболяването или до смърт по каквато и да е причина.

Общата преживяемост (OS) е вторична крайна точка за ефикасност. Както е разрешено по протокол, голяма част (70,5%) от пациентите в рамото на плацебо преминават към получаване на Tivsovo след рентгенографска прогресия на заболяването, оценена от изследователя.

Резултатите за ефикасността са обобщени в таблица 5.

**Таблица 5 – Резултати за ефикасност при пациенти с локално авансирал или метастатичен холангиокарцином**

Крайна точка	Ивосидениб (500 mg дневно)	Плацебо
<b>Преживяемост без прогресия (PFS) според оценката на IRC</b>	<b>N = 124</b>	<b>N = 61</b>
Събития, n (%)	76 (61)	50 (82)
Прогресиращо заболяване	64 (52)	44 (72)
Смърт	12 (10)	6 (10)
<b>Медиана на PFS, месеци (95% ДИ)</b>	<b>2,7 (1,6; 4,2)</b>	<b>1,4 (1,4; 1,6)</b>
<b>Коефициент на риск (95% ДИ)<sup>1</sup></b>	<b>0,37 (0,25; 0,54)</b>	
<b>P-стойност<sup>2</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>PFS честота (%)<sup>3</sup></b>		
6 месеца	32,0	NE
12 месеца	21,9	NE
	<b>Ивосидениб (500 mg дневно)</b>	<b>Плацебо</b>
<b>Обща преживяемост<sup>4</sup></b>	<b>N = 126</b>	<b>N = 61</b>
Смъртни случаи, n (%)	100 (79)	50 (82)
<b>Медиана на OS (месеци, 95% ДИ)</b>	<b>10,3 (7,8; 12,4)</b>	<b>7,5 (4,8; 11,1)</b>
<b>Коефициент на риск (95% ДИ)<sup>1</sup></b>	<b>0,79 (0,56; 1,12)</b>	
<b>P-стойност<sup>2</sup></b>	<b>0,093</b>	

IRC: независим рентгенологичен център; ДИ: доверителен интервал; NE = не може да се определи.

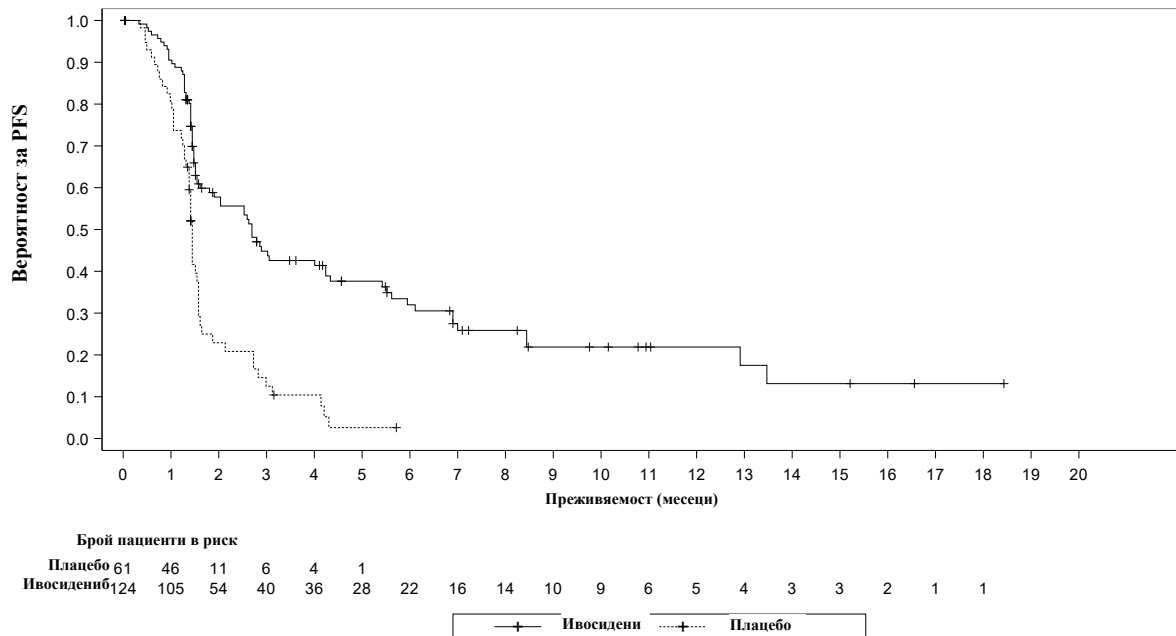
<sup>1</sup>Съотношението на риска е изчислено от стратифициран регресионен модел на Кокс. Стратифициращият фактор е броят на предходните терапии при рандомизацията.

<sup>2</sup>P-стойността е изчислена от едностранния стратифициран log-rank тест без корекция за преминаване към друго лечение. Стратифициращият фактор е броят на предходните терапии при рандомизацията.

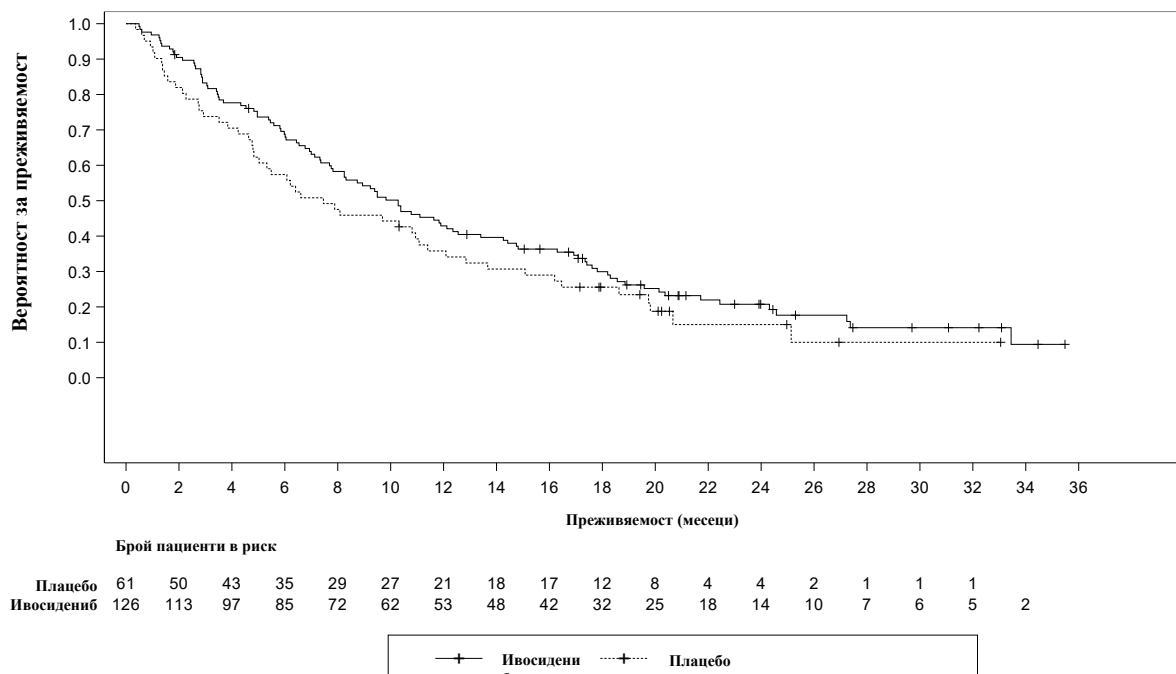
<sup>3</sup>Въз основа на изчисление по Карпан-Меиер. Нито един пациент, рандомизиран на плацебо, не е постигнал PFS с продължителност 6 месеца или повече.

<sup>4</sup>Резултатите за OS се основават на окончателния анализ на OS (въз основа на 150 смъртни случая; дата на заключване на данните: 30 май 2020 г.), който е извършен 16 месеца след окончателния анализ на PFS (дата на последните включени данни: 31 януари 2019 г.).

**Фигура 2: Криви на Карпан-Меиер за преживяемост без прогресия (PFS) според IRC**



**Фигура 3: Криви на Карпан-Меиер за обща преживяемост**



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tibsovo във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на всички заболявания, включени в категорията злокачествени неоплазми (с изключение на тумори на централната нервна система, неоплазми на хемопоеичната и лимфоидната тъкан) и при лечението на злокачествените неоплазми на централната нервна система.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tibsovo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на остра миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Общо 10 клинични проучвания са допринесли за охарактеризирането на клиничната фармакология на ивосидениб. Проведени са пет проучвания при здрави участници и 3 проучвания при пациенти с авансирани злокачествени заболявания, включително 2 проучвания при пациенти с холангиокарцином. Проведени са две проучвания при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, получаващи ивосидениб в комбинация с азациитидин.

Фармакокинетичните крайни точки са оценени в плазма и урина. Фармакодинамичните крайни точки са оценени в плазма, урина, туморна биопсия и костен мозък (само за проучванията при пациенти с авансирани злокачествени заболявания).

Фармакокинетиката на ивосидениб 500 mg в стационарно състояние е сравнима при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ и при пациенти с холангиокарцином.

### Абсорбция

След прием на единична перорална доза 500 mg медианата на времето за достигане на  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) е приблизително 2 часа при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от ивосидениб и азациитидин, и при пациенти с холангиокарцином.

При пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от ивосидениб (500 mg дневна доза) и азациитидин, средната  $C_{max}$  в стационарно състояние е 6,145 ng/ml (CV%: 34), а средната AUC в стационарно състояние е 106,326 ng hr/ml (CV%: 41).

При пациенти с холангиокарцином средната  $C_{max}$  е 4,060 ng/ml (%CV: 45) след единична доза 500 mg и 4,799 ng/ml (CV%: 33) в стационарно състояние при 500 mg дневно. AUC е 86,382 ng h/ml (CV%: 34).

Коефициентът на кумулиране е приблизително 1,6 за AUC и 1,2 за  $C_{max}$  при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от ивосидениб и азациитидин, и приблизително 1,5 за AUC и 1,2 за  $C_{max}$  при пациенти с холангиокарцином в продължение на един месец, когато ивосидениб е прилаган в доза 500 mg дневно. Плазмените нива в стационарно състояние се достигат в рамките на 14 дни след приложение веднъж дневно.

Значително повишаване на  $C_{max}$  (с приблизително 98%; 90% ДИ: 79, 119) и на  $AUC_{inf}$  (с приблизително 25%) на ивосидениб са наблюдавани след прилагане на единична доза с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 900 до 1000 калории, 56% до 60% мазнини) при здрави участници (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ средният привиден обем на разпределение на ивосидениб в стационарно състояние ( $V_c/F$ ) е 3,20 l/kg (CV%: 47,8) при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от ивосидениб и азациитидин, и 2,97 l/kg (CV%: 25,9) при пациенти с холангиокарцином, лекувани с ивосидениб като монотерапия.

### Биотрансформация

Ивосидениб е преобладаващият компонент (> 92%) на общата радиоактивност в плазмата при здрави участници. Метаболизира се предимно по оксидативни пътища, медирано основно от CYP3A4, а N-деалкилирането и хидролитичните пътища имат незначителен принос.

Ивосидениб индуцира CYP3A4 (включително собствения му метаболизъм), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и може да индуцира CYP2C19 и UGT. Следователно може да намали системната експозиция на субстрати на тези ензими (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).

Ивосидениб инхибира P-гр *in vitro* и има потенциала да индуцира P-гр. Поради това може да промени системната експозиция на активни вещества, които се транспортират предимно от P-гр (вж. точки 4.3 и 4.5).

Данните от *in vitro* изследвания показват, че ивосидениб има потенциала да инхибира OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 в клинично значими концентрации и следователно може да увеличи системната експозиция на субстрати на OAT3, OATP1B1 или OATP1B3 (вж. точка 4.5).

### Елиминиране

При пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, лекувани с комбинация от ивосидениб и азациитидин, средният привиден клирънс на ивосидениб в стационарно състояние е 4,6 l/час (35%) със среден терминален полуживот 98 часа (42%).

При пациенти с холангиокарцином средният привиден клирънс на ивосидениб в стационарно състояние е 6,1 l/час (31%) със среден терминален полуживот 129 часа (102%).

При здрави участници 77% от единична перорална доза ивосидениб са открити във фекалиите, от които 67% са възстановени в непроменен вид. Приблизително 17% от единична перорална доза са открити в урината, от които 10% са възстановени в непроменен вид.

### Линейност/нелинейност

AUC и C<sub>max</sub> на ивосидениб нарастват по-малко от пропорционално на дозата в диапазона от 200 mg до 1 200 mg веднъж дневно (от 0,4 до 2,4 пъти препоръчителната доза).

### Специални популации

#### Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти в старческа възраст до 84 години. Фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти на 85 и повече годишна възраст не е известна. (вж. точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) или с бъбречно увреждане, при което се налага диализа, е неизвестна (вж. точка 4.2).

### Чернодробно увреждане

При използване на NCI класификацията не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на ивосидениб при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане не е известна при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ и с холангиокарцином (вж. точка 4.2). Няма данни за ФК при пациенти с чернодробно увреждане, стратифицирани по класификацията на Child-Pugh.

### Друго

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ивосидениб в зависимост от пола, расата, телесното тегло или функционалния статус по ECOG.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Фармакологична безопасност

Потенциалът на ивосидениб за удължаване на QT-интервала е доказан в предклинични проучвания *in vitro* и *in vivo* при клинично значими плазмени нива.

### Токсичност при многократно прилагане

В проучвания при животни при клинично значими експозиции ивосидениб предизвиква хематологични нарушения (хипоцелуларитет на костния мозък, лимфоидна деплеция, намалена маса на червените кръвни клетки заедно с екстрамедуларна хематопоеза в слезката), стомашно-чревна токсичност, находки в щитовидната жлеза (хипертрофия/хиперплазия на фоликуларни клетки при плъхове), чернодробнатоксичност (повишени трансминази, увеличаване на теглото, хепатоцелуларна хипертрофия и некроза при плъхове и хепатоцелуларна хипертрофия, свързана с повишено тегло на черния дроб при маймуни) и находки в бъбреците (тубулна вакуолизация и некроза при плъхове).

Токсичните ефекти, наблюдавани в хематологичната система, в стомашно-чревната система и в бъбреците са обратими, докато тези, наблюдавани в черния дроб, далака и щитовидната жлеза са били все още наблюдавани в края на периода на възстановяване.

### Генотоксичност и канцерогенност

Ивосидениб не е мутагенен или кластогенен при конвенционалните тестове за генотоксичност *in vitro* и *in vivo*. Не са провеждани проучвания за канцерогенност на ивосидениб.

### Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Не са провеждани проучвания за фертилитета с ивосидениб. В 28-дневно проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове е наблюдавана атрофия на матката при женски животни при непоносими дозови нива, които са приблизително 1,7 пъти по-високи от клиничната експозиция (въз основа на AUC), като атрофията е обратима след 14-дневен период на възстановяване. Дегенерация на тестисите е наблюдавана при мъжки животни при непоносими дозови нива, които са приблизително 1,2 пъти по-високи от клиничната експозиция (въз основа на AUC) при преждевременно евтаназиран животни.

В проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове се наблюдава по-ниско телесно тегло на плода и забавена осификация на скелета при липса на токсичност за майката. При зайци са наблюдавани токсичност за майката, спонтанни аборти, намалено телесно тегло на плода, повишена честота на постимплантационни загуби, забавена осификация на скелета и отклонения във висцералното развитие (малък размер на слезката). Проучванията при животни показват, че ивосидениб преминава през плацентата и се открива в плазмата на плода. При

плъхове и зайци нивото без нежелани реакции по отношение на ембриофеталното развитие е съответно 0,4 пъти и 1,4 пъти по-високо от клиничната експозиция (въз основа на AUC).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Хипромелозен ацетат сукцинат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат  
Натриев лаурилсулфат (E487)

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Лактоза монохидрат  
Триацетин  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

**5 години**

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова (PP) капачка с индукционно запечатано фолио с полиетиленово (PE) покритие. Всяка бутилка съдържа 60 филмирани таблетки и сушител силикагел в контейнерче от HDPE.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1728/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 04 май 2023г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 12/2023 г.**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Преди пускането на пазара на Tibsovo във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към пациенти с ОМЛ, на които е предписан Tibsovo, за допълнително предоставяне на информация относно важния идентифициран риск от синдром на диференциация.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се продава Tibsovo, всички пациенти, които се очаква да използват Tibsovo, получават следния обучителен пакет:

Информационен пакет за пациента:

- Листовка за пациента
- Сигнална карта на пациента:
  - o Информация за пациенти с ОМЛ, че лечението с Tibsovo може да причини синдром на диференциация
  - o Описание на признаците или симптомите и кога да се потърси медицинска помощ, при съмнение за синдром на диференциация
  - o Предупредително съобщение за здравните специалисти, които лекуват пациента по всяко време, включително в условия на спешност, че пациентът използва Tibsovo.
  - o Данни за контакт на лекуващия лекар, предписал Tibsovo
  - o Необходимост картата да се носи винаги и да се представя на всеки медицински специалист.

Сигналната карта на пациента ще бъде включена в опаковката и съдържанието ще бъде съгласувано като част от данните върху опаковката (Приложение III).