

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Tibsovo 250 mg tabletki powlekane

SKŁAD*, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA*:

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg iwosydenibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera laktozę jednowodną w ilości odpowiadającej 9,5 mg laktozy.

Niebieska, o owalnym kształcie, tabletki powlekana o długości około 18 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „IVO” po jednej stronie oraz liczbą „250” po drugiej stronie tabletki.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA:

Produkt leczniczy Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) z mutacją w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132, którzy nie są zakwalifikowani, aby otrzymać standardową chemoterapię indukcyjną.

Monoterapia produktem leczniczym Tibsovo jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, z mutacją IDH1 R132, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jedną linią systemowej terapii.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed podaniem produktu Tibsovo u pacjentów należy potwierdzić mutację IDH1 R132 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego.

Dawkowanie

Ostra białaczka szpikowa

Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m² pc., podawanej dożylnie lub podskórnie, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu. W pierwszym cyklu leczenia azacytydyną należy podać 100% dawki. Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez co najmniej 6 cykli.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania azacytydyny znajdują się w pełnej informacji o azacytydynie. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Rak dróg żółciowych

Zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawek leku

Jeśli dawka była pominięta lub nie została przyjęta o zwykłej porze, tabletki należy przyjąć tak szybko jak to jest możliwe, w ciągu 12 godzin od pory przypadającej na przyjęcie pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu w ciągu 12 godzin. Tabletki należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Jeśli pacjent wymiotował dawkę produktu, nie powinien przyjmować kolejnych tabletek. Tabletki powinny być przyjęte o zwykłej porze następnego dnia.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu i monitorowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać elektrokardiogram (EKG). Przed rozpoczęciem leczenia odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) powinien być krótszy niż 450 ms, a w przypadku nieprawidłowego odstępu QT, praktykujący lekarze powinni dokonać ponownej dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącego rozpoczęcia leczenia iwosydenibem. W przypadku wydłużonego odstępu QTc wynoszącego od 480 ms do 500 ms, leczenie iwosydenibem powinno być rozpoczynane jedynie w wyjątkowych sytuacjach i powinno podlegać ścisłemu monitorowaniu.

Przed rozpoczęciem leczenia, co najmniej raz w tygodniu podczas pierwszych 3 tygodni terapii, a następnie co miesiąc, jeśli odstęp QTc pozostaje \leq 480 ms, należy wykonać elektrokardiogram

(EKG). Należy niezwłocznie leczyć nieprawidłowości odstępu QTc (patrz Tabela 1). W przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc lub są umiarkowanymi albo silnymi inhibitorami CYP3A4, może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc i należy ich unikać, gdy to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Jeśli zastosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe, pacjentów należy leczyć ostrożnie i ściśle monitorować w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc. Przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tygodniu przez co najmniej 3 tygodnie terapii i następnie wtedy, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonywać badanie EKG (patrz poniżej).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Tibsovo, co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia, raz na dwa tygodnie przez drugi miesiąc leczenia oraz podczas każdej wizyty lekarskiej w okresie trwania terapii, gdy jest to klinicznie wskazane, należy wykonać pełną morfologię krwi i badania biochemiczne krwi.

Modyfikowanie dawki podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4

Jeśli nie można uniknąć stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg (1 x tabletka po 250 mg) raz na dobę. Jeśli stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 zostanie przerwane, należy zwiększyć dawkę iwosydenibu do 500 mg po co najmniej 5 okresach półtrwania inhibitora CYP3A4 (patrz powyżej).

Modyfikowanie dawki oraz zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Tabela 1 – Zalecane modyfikowanie dawki podczas wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Zalecane postępowanie
Zespół różnicowania	<ul style="list-style-type: none">• Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu różnicowania, należy podać ogólnie działające kortykosteroidy przez co najmniej 3 dni i zmniejszać ich dawkę tylko po ustąpieniu objawów. Przedwczesne odstawienie kortykosteroidów może spowodować nawrót objawów.• Należy rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne aż do ustąpienia objawów i przez co najmniej 3 dni.• Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo, jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymują się przez dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu podawania ogólnie działających kortykosteroidów.• Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe są umiarkowane lub łagodne oraz po poprawie stanu klinicznego.

<p>Leukocytoza (liczba krwinek białych $> 25 \times 10^9/l$ lub bezwzględne zwiększenie całkowitej liczby krwinek białych $> 15 \times 10^9/l$ w stosunku do wartości początkowej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem zgodnie ze standardami opieki medycznej oraz wykonać leukaferezę, jeśli jest klinicznie wskazana. • Należy zmniejszyć dawkę hydroksykarbamidu tylko wówczas, gdy poprawi się liczba krwinek białych lub ustąpi leukocytoza. Przedwczesne przerwanie stosowania hydroksykarbamidu może spowodować nawrót. • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo, jeśli po rozpoczęciu podawania hydroksykarbamidu nie ustąpi leukocytoza. • Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, kiedy ustąpi leukocytoza.
<p>Wydłużenie odstępu QTc > 480 do 500 ms (stopień 2.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy monitorować stężenia elektrolitów oraz uzupełniać niedobory, jeśli jest to klinicznie wskazane. • Należy zweryfikować i dostosować dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc. • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo aż do momentu, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms. • Należy wznowić leczenie za pomocą 500 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms. • Należy monitorować czynność serca (EKG) co najmniej raz w tygodniu przez 3 tygodnie oraz gdy jest to klinicznie wskazane, gdy odstęp QTc powróci do wartości ≤ 480 ms.

<p>Wydłużenie odstępu QTc > 500 ms (stopień 3.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy monitorować stężenia elektrolitów oraz uzupełniać niedobory, jeśli jest to klinicznie wskazane. • Należy zweryfikować i dostosować dawki jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc. • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo oraz monitorować czynność serca (EKG) co 24 godziny aż do momentu, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • W przypadku wydłużenia odstępu QTc >550 ms, oprócz zaplanowanego już przerwania podawania iwosydenibu, należy rozważyć objęcie pacjenta ciągłym monitorowaniem elektrokardiograficznym do czasu powrotu QTc do wartości <500 ms. • Należy wznowić leczenie za pomocą 250 mg iwosydenibu raz na dobę, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • Należy monitorować czynność serca (EKG) co najmniej raz w tygodniu przez 3 tygodnie oraz gdy jest to klinicznie wskazane, gdy odstęp QTc powróci do wartości w zakresie 30 ms od wartości początkowej lub do wartości ≤ 480 ms. • W przypadku stwierdzenia innej etiologii wydłużenia odstępu QTc, dawkę można zwiększyć do 500 mg iwosydenibu raz na dobę.
<p>Wydłużenie odstępu QTc z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii komorowej (stopień 4.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy trwale zaprzestać leczenia.
<p>Inne działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo aż do momentu, gdy objawy toksyczności ustąpią do stopnia 1. lub niższego, lub do poziomu początkowego, następnie należy powrócić do dawki 500 mg na dobę (stopień 3. toksyczności) lub do dawki 250 mg na dobę (stopień 4. toksyczności). • Jeśli powrócą objawy toksyczności stopnia 3. (drugi raz), należy zmniejszyć dawkę produktu Tibsovo do 250 mg na dobę aż do ustąpienia objawów toksyczności, następnie należy wznowić stosowanie dawki 500 mg na dobę. • Jeśli powrócą objawy toksyczności stopnia 3. (trzeci raz) lub stopnia 4., należy przerwać stosowanie produktu Tibsovo.

Toksyczność stopnia 1. jest łagodna, stopnia 2. jest umiarkowana, stopnia 3. jest ciężka, stopnia 4. zagraża życiu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), nie jest wymagane dostosowanie dawki. Brak danych dotyczących pacjentów w wieku 85 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi (wartość eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m² pc.) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m² pc.), nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo należy ostrożnie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ustalono zalecanej dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B oraz C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy ostrożnie stosować produkt Tibsovo, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tibsovo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Tibsovo podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze każdego dnia. Pacjenci nie powinni nic jeść przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu tabletek. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Należy doradzić pacjentom, aby unikali spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas leczenia. Należy także doradzić pacjentom, aby nie połykali osuszającego żelu krzemionkowego znajdującego się w butelce z tabletkami.

PRZECIWWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4 lub dabigatranem.

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.

Nagły zgon lub polimorficzna arytmia komorowa w wywiadzie rodzinnym.

Odstęp QT/QTc wynoszący > 500 ms, niezależnie od metody korygowania.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

Zespół różnicowania u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Podczas leczenia iwosydenibem zgłaszano wystąpienie zespołu różnicowania. Zespół różnicowania może zagrażać życiu lub może zakończyć się zgonem, jeśli nie jest leczony (patrz poniżej). Zespół różnicowania jest związany z szybką proliferacją i różnicowaniem komórek szpiku kostnego. Objawy zespołu to: niezakaźna leukocytoza, obrzęk obwodowy, gorączka, duszność, wysięk opłucnowy, niedociśnienie tętnicze, niedotlenienie, obrzęk płuc, zapalenie płuc, wysięk osierdziowy, wysypka, zatrzymanie płynów, zespół rozpadu guza i zwiększone stężenie kreatyniny.

Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia oraz konieczność noszenia przez cały czas przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu różnicowania, należy podać działające ogólnie kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne aż do momentu ustąpienia objawów oraz przez co najmniej 3 dni.

Jeśli obserwuje się leukocytozę, należy rozpocząć leczenie hydroksykarbamidem zgodnie ze standardami opieki medycznej oraz wykonać leukaferozę, jeśli jest klinicznie wskazana.

Należy zmniejszyć dawki kortykosteroidów i hydroksykarbamidu tylko po ustąpieniu objawów. Objawy zespołu różnicowania mogą nawracać, jeśli przerwanie leczenia kortykosteroidem i (lub) hydroksykarbamidem jest przedwczesne. Należy przerwać leczenie produktem Tibsovo, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymują się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu stosowania ogólnie działających kortykosteroidów. Leczenie iwosydenibem w dawce 500 mg raz na dobę należy wznowić, gdy objawy przedmiotowe i podmiotowe są umiarkowane lub łagodne oraz po poprawie stanu klinicznego pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

Podczas leczenia iwosydenibem zgłaszano wystąpienie wydłużenia odstępu QTc. Przed rozpoczęciem terapii, co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie co miesiąc, jeśli

odstęp QTc pozostaje ≤ 480 ms, musi być wykonane badanie EKG. Jakikolwiek nieprawidłowości należy niezwłocznie leczyć. Gdy jest to klinicznie wskazane, w przypadku sugestywnych objawów należy wykonać badanie EKG.

W przypadku nasilonych wymiotów i (lub) biegunki należy przeprowadzić ocenę nieprawidłowości stężenia elektrolitów w surowicy, zwłaszcza hipokaliemii i stężenia magnezu.

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wydłużenia odstępu QT, jego objawach przedmiotowych i podmiotowych (kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie lub nawet zatrzymanie akcji serca) oraz zalecić natychmiastowy kontakt z lekarzem, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc lub umiarkowanych albo silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc, należy ich unikać, gdy tylko jest to możliwe, podczas leczenia produktem Tibsovo. Pacjentów należy leczyć ostrożnie i dokładnie monitorować wydłużenie odstępu QTc, jeśli stosowanie odpowiedniego leku alternatywnego nie jest możliwe. Badanie EKG należy przeprowadzić przed jednoczesnym zastosowaniem produktów leczniczych, raz w tygodniu przez co najmniej 3 tygodnie i następnie wtedy, kiedy jest to klinicznie wskazane. Jeśli zastosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 nie można uniknąć, zalecaną dawkę iwosydenibu należy zmniejszyć do 250 mg raz na dobę.

Jeśli zastosowanie furosemidu (substrat OAT3) jest klinicznie wskazane w celu opanowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu różnicowania, pacjentów należy dokładnie monitorować w celu wykrycia zaburzeń równowagi elektrolitowej i wydłużenia odstępu QTc.

Podczas leczenia iwosydenibem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami elektrolitowymi należy dokładnie obserwować, okresowo monitorując zapisy EKG i stężenia elektrolitów.

Leczenie produktem Tibsovo należy trwale przerwać, jeśli u pacjentów wystąpi wydłużony odstęp QTc z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zagrażającej życiu arytmii.

Iwosydenib należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stężeniem albumin poniżej normy lub z niedowagą.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.). Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, tę populację pacjentów należy dokładnie monitorować.

Produkt Tibsovo należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Substraty CYP3A4

Iwosydenib indukuje CYP3A4 i dlatego może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na substraty CYP3A4. Pacjentów należy monitorować pod kątem utraty skuteczności przeciwwgrzybiczej, jeśli nie można uniknąć stosowania itraconazolu lub ketokonazolu.

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tibsovo kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę.

Podczas leczenia produktem Tibsovo i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Iwosydenib może zmniejszać ogólnoustrojowe stężenia hormonalnych środków antykoncepcyjnych i z tego względu zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży.

Nietolerancja laktozy

Produkt Tibsovo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

INTERAKCJE*:

Przeciwwskazane stosowanie: silne induktory CYP3A4, dabigatran.

Niezalecane stosowanie: umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A4; produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc; substraty OAT3 lub OATP1B1/1B3; substraty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 lub CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, lub substraty CYP2C19; itrakonazol lub ketokonazol; substraty UGT.

Zachowanie ostrożności: hormonalne środki antykoncepcyjne.

WPLYW NA PŁODNOŚĆ*

CIAŻA*: Stosowanie niezalecane.

KARMIE NIE PIERSIĄ*:

Podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

ANTYKONCEPCJA*:

Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy i podczas terapii powinny unikać zajścia w ciążę. Podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:

Iwosydenib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wystąpienie zmęczenia i zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego należy to wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

DZIAŁANIA NIEOPOŻĄDANE:

Nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa leczona w skojarzeniu z azacytydyną

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wymioty (40%), neutropenia (31%), małopłytkowość (28%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (21%), bezsenność (19%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zespół różnicowania (8%) oraz małopłytkowość (3%).

U pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, częstość zaprzestania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 6%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (1%), bezsenność (1%), neutropenia (1%) oraz małopłytkowość (1%).

Częstość przerywania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 35%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerywania podawania leku były: neutropenia (24%), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (7%), małopłytkowość (7%), leukopenia (4%) oraz zespół różnicowania (3%).

Częstość zmniejszenia dawki iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 19%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (10%), neutropenia (8%) oraz małopłytkowość (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych są oparte na badaniu AG120-C-009, które obejmowało 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, zrandomizowanych i leczonych iwosydenibem (w dawce 500 mg na dobę) w skojarzeniu z azacytydyną. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tibsovo wynosiła 8 miesięcy (zakres od 0,1 do 40,0 miesięcy). Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z powodu wszystkich przyczyn, gdzie odsetek zdarzeń powodujących działanie niepożądane może mieć inne przyczyny niż iwosydenib, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub niepowiązane przyczyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 – Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną w badaniu klinicznym AG120-C-009 (N=72)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zespół różnicowania, leukocytoza, małopłytkowość, neutropenia
	Często	Leukopenia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensowność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Często	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty ¹
	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kończyny, ból stawów, ból pleców
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie

¹ Grupowe określenie obejmujące wymioty i odruchy wymiotne.

Uprzednio leczony, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak dróg żółciowych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (43%), nudności (42%), ból brzucha (35%), biegunka (35%), zmniejszony apetyt (24%), wodobrzusze (23%), wymioty (23%), niedokrwistość (19%) i wysypka (15%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: wodobrzusze (2%), hiperbilirubinemia (2%) oraz żółtaczką cholestatyczną (2%).

U pacjentów leczonych iwosydenibem, częstość zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 2%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania leczenia były: wodobrzusze (1%) oraz hiperbilirubinemia (1%).

Częstość przerywania podawania iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 16%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: hiperbilirubinemia (3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3%), wodobrzusze (2%) oraz zmęczenie (2%).

Częstość zmniejszenia dawki iwosydenibu z powodu działań niepożądanych wynosiła 4%. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (3%) oraz neuropatia obwodowa (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych są oparte na badaniu AG120-C-005, które obejmowało 123 pacjentów z uprzednio leczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, zrandomizowanych i leczonych iwosydenibem w dawce 500 mg raz na dobę. Mediana czasu trwania leczenia produktem Tibsovo wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,1 do 45,1 miesiąca; średnia (odchylenie standardowe [SD]) 6,7 (8,2) miesiąca).

Częstości występowania działań niepożądanych są oparte na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych z powodu wszystkich przyczyn, gdzie odsetek zdarzeń powodujących działanie niepożądane może mieć inne przyczyny niż iwosydenib, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub niepowiązane przyczyny.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3 - Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych leczonych iwosydenibem w badaniu klinicznym AG120-C-005 (N=123)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wodobrzusze, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Żółtaczką cholestatyczną, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Upadki
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby płytek krwi

¹ Grupowe określenie obejmujące wysypkę, wysypkę plamkowo-grudkową, rumień, wysypkę plamkową, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową i nadwrażliwość na lek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół różnicowania u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

W badaniu AG120-C-009 spośród 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, leczonych produktem Tibsovo w skojarzeniu z azacytydyną, u 14% wystąpił zespół różnicowania. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia iwosydenibem z powodu zespołu różnicowania, a przerwanie podawania leku (3%) w celu złagodzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych było wymagane u mniejszości pacjentów. Spośród 10 pacjentów, u których wystąpił zespół różnicowania, wszyscy wyzdrowieli po przerwaniu leczenia lub po przerwie w dawkowaniu produktu Tibsovo. Mediana czasu do wystąpienia zespołu różnicowania wynosiła 20 dni. Zespół różnicowania występował już po 3 dniach i do 46 dni po rozpoczęciu leczenia podczas terapii skojarzonej.

Wydłużenie odstępu QTc

W badaniu AG120-C-009 spośród 72 pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, u 21% zgłaszano wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie; u 11% wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. lub wyższego stopnia. Na podstawie analizy elektrokardiogramów, u 15% pacjentów leczonych iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną, u których wykonano co najmniej jedno badanie EKG po badaniu początkowym, stwierdzono odstęp QTc > 500 ms, u 24% stwierdzono zwiększenie od wartości początkowych QTc >60 ms. Jeden procent (1%) pacjentów przerwał leczenie iwosydenibem z powodu wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, u 7% i 10% pacjentów było wymagane odpowiednio przerwanie podawania leku i zmniejszenie dawki. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT

u pacjentów leczonych iwosydenibem wynosiła 29 dni. Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie występowało już po 1 dniu i do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu AG120-C-005, u 123 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, leczonych iwosydenibem w monoterapii, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie zgłoszono u 10%; u 2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane o nasileniu 3. lub wyższego stopnia. Na podstawie analizy elektrokardiogramów, u 2% pacjentów wartość odstępu QTc była > 500 ms, a u 5% wydłużenie odstępu QTc wynosiło > 60 ms od wartości wyjściowych. W celu złagodzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych 3% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki. Mediana czasu do wystąpienia wydłużenia odstępu QT u pacjentów leczonych iwosydenibem w monoterapii wynosiła 28 dni. Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie występowało już po 1 dniu i do 23 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwosydenibu u pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B i C w skali Childa-Pugha). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) obserwowano tendencję do częstszego występowania działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

PRZEDAWKOWANIE* WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:

Iwosydenib jest inhibitorem zmutowanego enzymu IDH1. Zmutowany IDH1 przekształca alfa-ketoglutaran (α -KG) w 2-hydroksyglutaran (2-HG), który blokuje różnicowanie komórkowe oraz sprzyja nowotworzeniu zarówno w nowotworach hematologicznych, jak i niehematologicznych. Mechanizm działania iwosydenibu poza jego zdolnością do zmniejszania stężenia 2-HG i przywracania różnicowania komórkowego nie jest w pełni poznany we wszystkich wskazaniach.

OPAKOWANIE*:

Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

Francja

**Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Komisję Europejską:
EU/1/23/1728/001**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-066 Warszawa, ul. Burakowska 14,
tel. (22) 594 90 00, Internet: www.servier.pl, e-mail: kontakt@servier.com

***Pełna informacja zawarta jest w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (22.12.2023).**

[Data opracowania: 27.12.2023 r.]

