I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tibsovo 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg ivosidenibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės monohidrato, atitinkančio 9,5 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Mėlyna, ovalo formos, maždaug 18 mm ilgio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „IVO“, kitoje pusėje – „250“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tibsovo kartu su azacitidinu skirtas suaugusiųjų pacientų, kuriems yra naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) su izocitrato dehidrogenazės-1 (IDH1) R132 mutacija ir kuriems netinka įprastinė indukcinė chemoterapija, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Tibsovo monoterapija skirta suaugusiems pacientams, kuriems yra lokaliai progresavusi ar metastazavusi cholangiokarcinoma su IDH1 R132 mutacija ir kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis sisteminis gydymas, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas prižiūrint gydytojams, turintiems gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Prieš Tibsovo vartojimą pacientams naudojant tinkamą diagnostinį testą turi būti patvirtinta IDH1 R132 mutacija.

Dozavimas

Ūminė mieloidinė leukemija
Rekomenduojama dozė yra 500 mg ivosidenibo (2 x 250 mg tabletės) per burną vieną kartą per parą 1-28 kiekvieno ciklo dienomis. Ivosidenibo vartojimą reikia pradėti 1 ciklo 1 dieną kartu su azacitidinu 75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto į veną arba po oda vieną kartą per parą kiekvieno 28 dienų ciklo 1–7 dienomis. Pirmąjį gydymo azacitidinu ciklą būtina skirti 100 % dozės. Pacientus rekomenduojama gydyti ne mažiau kaip 6 ciklus.

Apie azacitidino dozavimą ir vartojimo metodą informacijos pateikiama išsamioje azacitidino preparato charakteristikų santraukoje.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba kol pacientas gydymo nebetoleruoja.

Cholangiokarcinoma
Rekomenduojama dozė yra 500 mg ivosidenibo (2 x 250 mg tabletės) per burną vieną kartą per parą.

Gydymą reikia tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba kol pacientas gydymo nebetoleruoja.

Praleistos arba pavėluotos dozės

Jei dozė praleidžiama arba neišgeriama įprastu laiku, tabletes reikia išgerti kuo greičiau per 12 valandų po praleistos dozės. Dviejų dozių 12 valandų laikotarpiu vartoti negalima. Kitą dieną tablečių reikia vartoti kaip įprasta.

Jei dozė išvemiama, pakaitinių tablečių vartoti negalima. Tabletes reikia vartoti kaip įprasta kitą dieną.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš vartojimą, ir stebėjimas

Prieš pradedant gydymą turi būti užrašyta elektrokardiograma (EKG). Prieš pradedant gydymą, pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas QT (QTc) turi būti trumpesnis nei 450 ms, o esant nenormaliam QT, gydytojai turi iš naujo kruopščiai įvertinti ivosidenibo skyrimo naudos ir rizikos santykį. Jei QTc intervalas yra pailgėjęs (nuo 480 ms iki 500 ms), gydymas ivosidenibu turi būti pradedamas tik išimtiniais atvejais ir atidžiai stebint paciento būklę.

EKG turi būti užrašoma prieš pradedant gydymą, bent kartą per savaitę per pirmąsias 3 gydymo savaites, o vėliau kas mėnesį, jei QTc intervalas išlieka ≤ 480 ms. Nenormalūs QTc intervalo pokyčiai turi būti koreguojami nedelsiant (žr. 1 lentelę ir 4.4 skyrių). Esant įtarimų keliantiems simptomams, EKG turi būti užrašoma pagal klinikinį poreikį.

Kartu vartojami QTc intervalą ilginantys vaistiniai preparatai arba vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti QTc intervalo pailgėjimo riziką, todėl, jei įmanoma, gydymo Tibsovo metu jų reikia vengti. Jei nėra tinkamos alternatyvos, pacientus reikia gydyti imantis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar neprailgėja QTc intervalas. Prieš pradedant kombinuotąjį gydymą, reikia užrašyti EKG, ją stebėti kas savaitę bent 3 savaites, o vėliau − pagal klinikines indikacijas (žr. toliau ir 4.4, 4.5 bei 4.8 skyrius).

Prieš pradedant vartoti Tibsovo, pirmąjį gydymo mėnesį bent kartą per savaitę, antrąjį mėnesį − per dvi savaites, o vėlesniu gydymo laikotarpiu – kiekvieno vizito pas gydytoją metu (jei yra klinikinių indikacijų) reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą ir biocheminių parametrų ištyrimą.

Dozės keitimas kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A4 inhibitorių

Jei vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimo išvengti neįmanoma, rekomenduojamą ivosidenibo dozę reikia sumažinti iki 250 mg (1 x 250 mg tabletė) vieną kartą per parą. Jei vidutinio stiprumo arba stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vartojimas nutraukiamas, ivosidenibo dozę reikia padidinti iki 500 mg praėjus bent 5 CYP3A4 inhibitoriaus pusinės eliminacijos laikams (žr. pirmiau ir 4.4 bei 4.5 skyrius).

Dozės keitimo ir gydymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	**Rekomenduojami veiksmai**
Diferenciacijos sindromas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	• Jei įtariamas diferenciacijos sindromas, mažiausiai 3 dienas skiriama sisteminio poveikio kortikosteroidų, o simptomams išnykus jų vartojimas laipsniškai nutraukiamas. Per anksti nutraukus gydymą, simptomai gali atsinaujinti. • Pradedama stebėti hemodinamiką, kol simptomai išnyks (stebėjimas turi trukti ne trumpiau kaip 3 dienas). • Tibsovo vartojimas sustabdomas, jei sunkūs požymiai / simptomai išlieka ilgiau nei 48 valandas po sisteminio poveikio kortikosteroidų vartojimo pradžios. • Gydymas atnaujinamas 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą, kai požymiai / simptomai yra vidutinio sunkumo arba lengvesni ir pagerėjus klinikinei būklei.
Leukocitozė (leukocitų skaičius > 25 x 10^9/l arba absoliutus bendrojo leukocitų skaičiaus padidėjimas nuo pradinio rodmens > 15 x 10^9/l, žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	• Pradedamas gydymas hidroksikarbamidu pagal įstaigos priežiūros standartus ir leukafereze pagal klinikines indikacijas. • Hidroksikarbamido vartojimas laipsniškai nutraukiamas tik tada, kai leukocitozė sumažėja arba išnyksta. Priešlaikinis nutraukimas gali sukelti pasikartojimą. • Jei pradėjus vartoti hidroksikarbamidą leukocitozė nesumažėjo, Tibsovo vartojimas sustabdomas. • Gydymas atnaujinamas 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą, kai leukocitozė išnyksta.
QTc intervalo pailgėjimas nuo > 480 iki 500 ms (2 laipsnio, žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius)	• Stebimas ir papildomas elektrolitų kiekis pagal klinikines indikacijas. • Peržiūrimi ir koreguojami kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą (žr. 4.5 skyrių). • Tibsovo vartojimas sustabdomas, kol QTc intervalas vėl taps ≤ 480 ms. • Gydymas atnaujinamas 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą po to, kai QTc intervalas vėl tampa ≤ 480 ms. • EKG stebima ne rečiau kaip kas savaitę 3 savaites ir pagal klinikines indikacijas po to, kai QTc intervalas taps ≤ 480 ms.

QTc intervalo pailgėjimas > 500 ms (3 laipsnio, žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius)	• Stebimas ir papildomas elektrolitų kiekis pagal klinikines indikacijas. • Peržiūrimi ir koreguojami kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą (žr. 4.5 skyrių). • Tibsovo vartojimas sustabdomas ir stebima EKG kas 24 valandas, kol QTc intervalas nuo pradinio rodmens skirsis ne daugiau kaip 30 ms arba vėl taps ≤ 480 ms. • Jei QTc intervalas pailgėja iki > 550 ms, be jau numatyto ivosidenibo vartojimo nutraukimo, apsvarstoma galimybė pacientui taikyti nuolatinį elektrokardiogramos stebėjimą, kol QTc vėl taps < 500 ms. • Gydymas atnaujinamas 250 mg ivosidenibo vieną kartą per parą po to, kai QTc intervalas nuo pradinio rodmens skirsis ne daugiau kaip 30 ms arba taps ≤ 480 ms. • EKG stebima ne rečiau kaip kas savaitę 3 savaites ir pagal klinikines indikacijas po to, kai QTc intervalas nuo pradinio rodmens skirsis ne daugiau kaip 30 ms arba taps ≤ 480 ms. • Jei identifikuojama kita QTc intervalo pailgėjimo priežastis, dozę galima padidinti iki 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą.
QTc intervalo pailgėjimas su gyvybei pavojingos skilvelių aritmijos požymiais / simptomais (4 laipsnio, žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius)	• Gydymas nutraukiamas visam laikui.
Kitos 3 laipsnio ar sunkesnės nepageidaujamos reakcijos	• Tibsovo vartojimas sustabdomas, kol toksinis poveikis susilpnės iki 1 laipsnio ar labiau arba iki pradinio lygio, tada gydymas atnaujinamas 500 mg paros doze (3 laipsnio toksinis poveikis) arba 250 mg paros doze (4 laipsnio toksinis poveikis). • Jei pasikartoja 3 laipsnio toksinis poveikis (antrą kartą), Tibsovo paros dozė sumažinama iki 250 mg, kol toksinis poveikis išnyks, tada vėl pradedama vartoti 500 mg paros dozę. • Jei pasikartoja 3 laipsnio toksinis poveikis (trečią kartą) arba pasikartoja 4 laipsnio toksinis poveikis, Tibsovo vartojimas nutraukiamas.

1 laipsnis – lengvas, 2 laipsnis – vidutinio sunkumo, 3 laipsnis – sunkus, 4 laipsnis – pavojingas gyvybei.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (≥ 65 metų, žr. 4.8 ir 5.2 skyrius) dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie 85 metų ar vyresnius pacientus nėra.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (aGFG nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min./1,73 m^2) ar vidutinio sunkumo (aGFG nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min./1,73 m^2) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m^2), rekomenduojama dozė nenustatyta. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Tibsovo būtina vartoti atsargiai ir tokius pacientus būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), rekomenduojama dozė nenustatyta. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Tibsovo būtina vartoti atsargiai ir tokius pacientus būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tibsovo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tibsovo yra skirtas vartoti per burną.

Tabletės geriamos vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu metu kiekvieną dieną. Pacientai turi nieko nevalgyti 2 valandas prieš tablečių vartojimą ir 1 valandą po jo (žr. 5.2 skyrių). Tabletes reikia nuryti sveikas, užgeriant vandeniu.

Pacientams reikia nurodyti gydymo metu vengti vartoti greipfrutų ir greipfrutų sulčių (žr. 4.5 skyrių). Pacientams taip pat reikia nurodyti nenuryti tablečių buteliuke esančio silikagelio sausiklio (žr. 6.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu vartojami stiprūs CYP3A4 induktoriai arba dabigatranas (žr. 4.5 skyrių).

Įgimtas ilgo QT intervalo sindromas.

Buvusi staigi mirtis ar polimorfinė skilvelinė aritmija kraujo giminaičiams.

QT/QTc intervalas > 500 ms, nepriklausomai nuo korekcijos metodo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Diferenciacijos sindromas ūmine mieloidine leukemija sergantiems pacientams

Gauta pranešimų apie diferenciacijos sindromą gydant ivosidenibu (žr. 4.8 skyrių). Negydomas diferenciacijos sindromas gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas (žr. toliau ir 4.2 skyrių). Diferenciacijos sindromas yra susijęs su greita mieloidinių ląstelių proliferacija ir diferenciacija. Jo simptomai yra neinfekcinė leukocitozė, periferinė edema, karščiavimas, dusulys, skystis pleuros ertmėje, hipotenzija, hipoksija, plaučių edema, pneumonitas, skystis perikardo ertmėje, išbėrimas, skysčių perteklius, naviko lizės sindromas ir kreatinino koncentracijos padidėjimas.
Pacientus reikia informuoti apie diferenciacijos sindromo požymius ir simptomus, patarti jiems pasireiškus nedelsiant kreiptis į gydytoją ir visuomet su savimi nešiotis paciento įpėjamąją kortelę.

Jeigu įtariamas diferenciacijos sindromas, reikia skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų ir pradėti stebėti hemodinamiką, kol simptomai išnyks, bet ne trumpiau kaip 3 dienas.

Jeigu pasireiškia leukocitozė, reikia pradėti gydymą hidroksikarbamidu pagal įstaigos priežiūros standartus ir leukafereze pagal klinikines indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

Kortikosteroidų ir hidroksikarbamido vartojimą reikia laipsniškai nutraukti tik išnykus simptomams. Per anksti nutraukus gydymą kortikosteroidais ir (arba) hidroksikarbamidu, diferenciacijos sindromo simptomai gali atsinaujinti. Gydymą Tibsovo reikia sustabdyti, jei sunkūs požymiai / simptomai išlieka ilgiau nei 48 valandas po sisteminio poveikio kortikosteroidų vartojimo pradžios, o gydymas atnaujinamas 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą, kai požymiai / simptomai yra vidutinio sunkumo arba lengvesni ir pagerėjus paciento klinikinei būklei.

QTc intervalo pailgėjimas

Gauta pranešimų apie QTc intervalo pailgėjimą gydant ivosidenibu (žr. 4.8 skyrių).
EKG turi būti užrašoma prieš pradedant gydymą, bent kartą per savaitę per pirmąsias 3 gydymo savaites, o vėliau kas mėnesį, jei QTc intervalas išlieka ≤ 480 ms (žr. 4.2 skyrių). Bet kokie nenormalūs QTc intervalo pokyčiai turi būti koreguojami nedelsiant (žr. 4.2 skyrių). Esant įtarimų keliantiems simptomams, EKG turi būti užrašoma pagal klinikinį poreikį. Esant stipriam vėmimui ir (arba) viduriavimui, būtina įvertinti, ar nėra elektrolitų pusiausvyros kraujo serume sutrikimų, ypač hipokalemijos ir magnio koncentracijos pokyčių.

Pacientus reikia informuoti apie QT intervalo pailgėjimo riziką, jo požymius ir simptomus (palpitaciją, svaigulį, apalpimą ar net širdies sustojimą) bei patarti jiems pasireiškus nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą, arba vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti QTc intervalo pailgėjimo riziką, todėl, jei įmanoma, gydymo Tibsovo metu jų reikia vengti. Jei nėra tinkamos alternatyvos, pacientus reikia gydyti imantis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar neprailgėja QTc intervalas. EKG reikia užrašyti prieš pradedant kombinuotąjį gydymą, ją stebėti kas savaitę bent 3 savaites, o vėliau − pagal klinikines indikacijas. Jei vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimo išvengti neįmanoma, rekomenduojamą ivosidenibo dozę reikia sumažinti iki 250 mg vieną kartą per parą
(žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Jei diferenciacijos sindromo požymiams / simptomams gydyti kliniškai būtina skirti furozemido (OAT3 substrato), pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir QTc intervalo pailgėjimo.

Pacientai, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimų, gydymo ivosidenibu metu turi būti atidžiai stebimi, periodiškai atliekant EKG ir elektrolitų tyrimus. Jei atsiranda QTc intervalo pailgėjimas su gyvybei pavojingos skilvelių aritmijos požymiais ar simptomais, gydymą Tibsovo reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Ivosidenibą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių albumino kiekis yra mažesnis už normalų arba kūno svoris yra per mažas.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Ivosidenibo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m^2), nenustatyti. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Tibsovo būtina vartoti atsargiai ir tokius pacientus būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ivosidenibo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nenustatyti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Tibsovo būtina vartoti atsargiai ir tokius pacientus būtina atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), Tibsovo reikia vartoti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

CYP3A4 substratai

Ivosidenibas sužadina CYP3A4 ir todėl gali sumažinti sisteminę CYP3A4 substratų ekspoziciją.
Jei itrakonazolo ar ketokonazolo vartojimo išvengti negalima, pacientus reikia stebėti, ar nesumažėja priešgrybelinio poveikio veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą Tibsovo ir vengti pastoti gydymo laikotarpiu (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, gydymo Tibsovo metu ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Ivosidenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų sisteminę koncentraciją, todėl rekomenduojama kartu naudoti barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Laktozės netoleravimas

Tibsovo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Sudėtyje esantis natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ivosidenibui

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Ivosidenibas yra CYP3A4 substratas. Kartu vartojant stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, rifampicino, paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*)), tikėtina, kad sumažės ivosidenibo koncentracija kraujo plazmoje, todėl gydant Tibsovo tokių vaistinių preparatų vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Klinikinių tyrimų, kuriais būtų vertinama ivosidenibo farmakokinetika vartojant CYP3A4 induktorių, neatlikta.

Vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Sveikiems žmonėms pavartojus vienkartinę 250 mg ivosidenibo dozę ir 18 dienų vieną kartą per parą vartojant 200 mg itrakonazolo dozę, ivosidenibo AUC padidėjo 169 % (90 % PI: 145, 195), o C_{max} nepakito. Kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprius CYP3A4 inhibitorius, padidėja ivosidenibo koncentracija kraujo plazmoje. Dėl to gali padidėti QTc intervalo pailgėjimo rizika ir, jei įmanoma, gydant Tibsovo reikia apsvarstyti tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra vidutinio stiprumo ar stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, vartojimo galimybę. Jei nėra tinkamos alternatyvos,

pacientus reikia gydyti imantis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar neprailgėja QTc intervalas. Jei vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimo išvengti neįmanoma, rekomenduojamą ivosidenibo dozę reikia sumažinti iki 250 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

- Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai yra aprepitantas, ciklosporinas, diltiazemas, eritromicinas, flukonazolas, greipfrutai ir greipfrutų sultys, izavukonazolas, verapamilis, atazanaviras.
- Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai yra klaritromicinas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, ritonaviras, vorikonazolas.

Vaistiniai preparatai, ilginantys QTc intervalą

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą (pvz., antiaritminiai vaistiniai preparatai, fluorochinolonai, 5-HT3 receptorių antagonistai, triazolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai), gali padidinti QTc intervalo pailgėjimo riziką, todėl, jei įmanoma, gydymo Tibsovo metu jų reikia vengti. Jei nėra tinkamos alternatyvos, pacientus reikia gydyti imantis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti, ar neprailgėja QTc intervalas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ivosidenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Sąveika su nešikliais

Ivosidenibas slopina P-gp ir gali sužadinti P-gp. Todėl jis gali keisti sisteminę veikliųjų medžiagų, kurias daugiausia perneša P-gp (pvz., dabigatrano), ekspoziciją. Ivosidenibo vartoti kartu su dabigatranu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Ivosidenibas slopina OAT3, organinius anijonus pernešantį polipeptidą 1B1 (OATP1B1) ir organinius anijonus pernešantį polipeptidą 1B3 (OATP1B3). Todėl jis gali padidinti sisteminę OAT3 arba OATP1B1/1B3 substratų ekspoziciją. Gydymo Tibsovo metu, jei įmanoma, reikia vengti kartu vartoti OAT3 substratų (pvz., benzilpenicilino, furozemido) arba jautrių OATP1B1/1B3 substratų (pvz., atorvastatino, pravastatino, rozuvastatino) (žr. 5.2 skyrių). Jei tinkamos alternatyvos nėra, tokius pacientus reikia gydyti atsargiai. Jei diferenciacijos sindromo požymiams / simptomams gydyti kliniškai būtina skirti furozemido (OAT3 substrato), pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir QTc intervalo pailgėjimo.

Fermento sužadinimas

Citochromo P450 (CYP) fermentai
Ivosidenibas sužadina CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir gali sužadinti CYP2C19. Dėl to jis gali sumažinti šių fermentų substratų sisteminę ekspoziciją. Gydymo Tibsovo metu reikia apsvarstyti tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra siauro terapinio indekso CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ar CYP2C9 substratai arba CYP2C19 substratai, vartojimo galimybę. Jei tokių vaistinių preparatų vartojimo išvengti negalima, pacientai turi būti stebimi, ar nesumažėja substrato veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių).

- Siauro terapinio indekso CYP3A4 substratai: alfentanilis, ciklosporinas, everolimuzas, fentanilis, pimozidas, chinidinas, sirolimuzas, takrolimuzas, atazanaviras.
- Siauro terapinio indekso CYP2B6 substratai: ciklofosfamidas, ifosfamidas, metadonas.
- Siauro terapinio indekso CYP2C8 substratai: paklitakselis, pioglitazonas, repaglinidas.
- Siauro terapinio indekso CYP2C9 substratai: fenitoinas, varfarinas.
- CYP2C19 substratai: omeprazolas.

Itrakonazolo ar ketokonazolo negalima vartoti kartu su Tibsovo dėl tikėtino priešgrybelinio veiksmingumo sumažėjimo.

Ivosidenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų sisteminę koncentraciją, todėl bent 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo rekomenduojama kartu naudoti barjerinį kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Uridino difosfato gliukuronoziltransferazės (UGT)
Ivosidenibas gali sužadinti UGT, todėl gali sumažėti sisteminė šių fermentų substratų (pvz., lamotrigino, raltegraviro) ekspozicija. Gydymo Tibsovo metu reikėtų apsvarstyti tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra UGT substratai, vartojimo galimybę. Jei tokių vaistinių preparatų vartojimo išvengti negalima, pacientus reikia stebėti, ar nesumažėja UGT substrato veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą Tibsovo ir vengti pastoti gydymo laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).

Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, gydymo Tibsovo metu ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Ivosidenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų sisteminę koncentraciją, todėl rekomenduojama kartu naudoti alternatyvų kontracepcijos metodą, pvz., barjerinę kontracepciją (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie ivosidenibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Tibsovo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių. Pacientės turi būti informuotos apie galimą riziką vaisiui, jei vaistinio preparato vartojama nėštumo metu arba jei pacientė (arba gydomo paciento vyro partnerė) pastoja gydymo metu arba vieno mėnesio laikotarpiu po paskutinės dozės pavartojimo.

Žindymas

Nežinoma, ar ivosidenibo ir jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais ivosidenibo ir jo metabolitų išsiskyrimui į pieną įvertinti neatlikta. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Žindymą reikia nutraukti gydymo Tibsovo metu ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės suvartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie ivosidenibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų įvertintas ivosidenibo poveikis vaisingumui, neatlikta. Nepageidaujamas poveikis reprodukciniams organams buvo pastebėtas 28 dienų kartotinės dozės toksinio poveikio tyrimo metu (žr. 5.3 skyrių). Tokio poveikio klinikinė reikšmė nežinoma.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivosidenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Kai kuriems ivosidenibą vartojantiems pacientams pasireiškė nuovargis ir svaigulys (žr. 4.8 skyrių), todėl, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, į tai būtina atsižvelgti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija, kartu vartojant azacitidino

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo vėmimas (40 %), neutropenija (31 %), trombocitopenija (28 %), QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (21 %), nemiga (19 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo diferenciacijos sindromas (8 %) ir trombocitopenija (3 %).

Pacientams, gydytiems ivosidenibu kartu su azacitidinu, ivosidenibo vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 6 %. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, buvo QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (1 %), nemiga (1 %), neutropenija (1 %) ir trombocitopenija (1 %).

Ivosidenibo dozės vartojimo sustabdymo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 35 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių sustabdytas dozės vartojimas, buvo neutropenija (24 %), QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (7 %), trombocitopenija (7 %), leukopenija (4 %) ir diferenciacijos sindromas (3 %).

Ivosidenibo dozė dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta 19 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių mažinta dozė, buvo QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (10 %), neutropenija (8 %) ir trombocitopenija (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra pagrįstas tyrimu AG120-C-009, kuriame dalyvavę naujai diagnozuota ŪML sergantys 72 pacientai buvo atsitiktini priskirti vartoti ivosidenibo (500 mg per parą) kartu su azacitidinu ir toks gydymas buvo taikomas. Gydymo Tibsovo trukmės mediana buvo 8 mėnesiai (intervalas nuo 0,1 iki 40,0 mėnesių). Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas dėl bet kokių priežasčių atsiradusių nepageidaujamų reiškinių dažniu, kai dalis nepageidaujamų reiškinių, skaičiuotų kaip nepageidaujamos reakcijos, gali būti susiję su kitomis priežastimis, o ne su ivosidenibo vartojimu, pavyzdžiui, liga, kitais vaistiniais preparatais ar nesusijusiomis priežastimis.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, praneštos pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML ir kurie buvo gydomi ivosidenibu kartu su azacitidinu klinikinio tyrimo AG120-C-009 metu (N = 72)

Organų sistemų klasė	**Dažnis**	**Nepageidaujamos reakcijos**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Diferenciacijos sindromas, leukocitozė, trombocitopenija, neutropenija
	Dažnas	Leukopenija
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys
	Dažnas	Periferinė neuropatija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vėmimas[1]
	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Galūnių skausmas, artralgija, nugaros skausmas

Tyrimai	Labai dažnas	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje

[1] Grupuotas terminas apima vėmimą ir šleikštulį.

Anksčiau gydyta, lokaliai progresavusi ar metastazavusi cholangiokarcinoma

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (43 %), pykinimas (42 %), pilvo skausmas (35 %), viduriavimas (35 %), sumažėjęs apetitas (24 %), ascitas (23 %), vėmimas (23 %), anemija (19 %) ir išbėrimas (15 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo ascitas (2 %), hiperbilirubinemija (2 %) ir cholestazinė gelta (2 %).

Pacientams, gydytiems ivosidenibu, ivosidenibo vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 2 %. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, buvo ascitas (1 %) ir hiperbilirubinemija (1 %).

Ivosidenibo dozės vartojimo sustabdymo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 16 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių sustabdytas dozės vartojimas, buvo hiperbilirubinemija (3 %), alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (3 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (3 %), ascitas (2 %) ir nuovargis (2 %).

Ivosidenibo dozė dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta 4 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių mažinta dozė, buvo QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje (3 %) ir periferinė neuropatija (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis yra pagrįstas tyrimu AG120-C-005, kuriame dalyvavę anksčiau gydyta, lokaliai progresavusia ar metastazavusia cholangiokarcinoma sergantys 123 pacientai buvo atsitiktinai priskirti vartoti ivosidenibo (500 mg vieną kartą per parą) ir toks gydymas jiems buvo taikomas. Gydymo Tibsovo trukmės mediana buvo 2,8 mėnesio (intervalas nuo 0,1 iki 45,1 mėnesio; vidurkis (standartinis nuokrypis [SN]) 6,7 (8,2) mėnesio).

Nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas dėl bet kokių priežasčių atsiradusių nepageidaujamų reiškinių dažniu, kai dalis nepageidaujamų reiškinių, skaičiuotų kaip nepageidaujamos reakcijos, gali būti susiję su kitomis priežastimis, o ne su ivosidenibo vartojimu, pavyzdžiui, liga, kitais vaistiniais preparatais ar nesusijusiomis priežastimis.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, praneštos lokaliai progresavusia ar metastazavusia cholangiokarcinoma sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi ivosidenibu tyrimo AG120-C-005 metu (N = 123)

Organų sistemų klasė	**Dažnis**	**Nepageidaujamos reakcijos**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Periferinė neuropatija, galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Ascitas, viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Cholestazinė gelta, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas[1]
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
	Dažnas	Griuvimas
Tyrimai	Labai dažnas	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas
	Dažnas	QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, leukocitų skaičiaus sumažėjimas, trombocitų skaičiaus sumažėjimas

[1] Grupuotas terminas apima išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, eritemą, makulinį išbėrimą, generalizuotą eksfoliacinį dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą ir padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Diferenciacijos sindromas ūmine mieloidine leukemija sergantiems pacientams (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)

Tyrimo AG120-C-009 metu iš 72 pacientų, kurie sirgo naujai diagnozuota ŪML ir buvo gydyti Tibsovo kartu su azacitidinu, 14 % pasireiškė diferenciacijos sindromas. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo ivosidenibu dėl diferenciacijos sindromo, o sustabdyti dozės vartojimą, siekiant kontroliuoti požymius / simptomus, prireikė mažai daliai pacientų (3 %). Iš 10 pacientų, kuriems pasireiškė diferenciacijos sindromas, visi pasveiko po gydymo arba sustabdžius Tibsovo dozės vartojimą. Laikotarpio iki diferenciacijos sindromo pasireiškimo mediana buvo 20 dienų. Diferenciacijos sindromas pasireiškė jau po 3 dienų ir praėjus iki 46 dienų nuo kombinuotojo gydymo pradžios.

QTc intervalo pailgėjimas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius)

Tyrimo AG120-C-009 metu iš 72 pacientų, kurie sirgo naujai diagnozuota ŪML ir buvo gydyti ivosidenibu kartu su azacitidinu, QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje buvo nustatytas 21 % pacientų; 11 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio ar sunkesnės reakcijos. Remiantis EKG analize, 15 % ivosidenibu kartu su azacitidinu gydytų pacientų, kuriems buvo atliktas bent vienas EKG įvertinimas po pradinio vertinimo, nustatytas QTc intervalas buvo > 500 ms, 24 % pacientų QTc intervalas nuo pradinio rodmens pailgėjo > 60 ms. Vienas procentas (1 %) pacientų nutraukė gydymą ivosidenibu dėl elektrokardiogramoje pailgėjusio QT intervalo, atitinkamai 7 % ir 10 % pacientų reikėjo sustabdyti dozės vartojimą arba ją sumažinti. Pacientams, gydytiems ivosidenibu, laikotarpio iki QT pailgėjimo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos. Elektrokardiogramoje QT intervalo pailgėjimas pasireiškė jau po 1 dienos ir praėjus iki 18 mėnesių nuo gydymo pradžios.
Tyrimo AG120-C-005 metu iš 123 pacientų, kurie sirgo lokaliai progresavusia ar metastazavusia cholangiokarcinoma ir buvo gydyti ivosidenibo monoterapija, elektrokardiogramoje QT intervalo pailgėjimas buvo nustatytas 10 % pacientų; 2 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio ar sunkesnės reakcijos. Remiantis EKG analize, 2 % pacientų nustatytas QTc intervalas buvo > 500 ms, o 5 % QTc intervalas nuo pradinio rodmens pailgėjo > 60 ms. Sumažinti dozę, siekiant kontroliuoti požymius / simptomus, prireikė 3 % pacientų. Pacientams, gydytiems ivosidenibo monoterapija, laikotarpio iki QT pailgėjimo pasireiškimo mediana buvo 28 dienos. Elektrokardiogramoje QT intervalo pailgėjimas pasireiškė jau po 1 dienos ir praėjus iki 23 mėnesių nuo gydymo pradžios.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ivosidenibo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nenustatyti. Nustatyta dažnesnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo tendencija pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus yra tikėtina, kad toksinis poveikis pasireikš su ivosidenibo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų sustiprėjimu (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti atidžiai stebimi ir jiems turi būti skiriama tinkama palaikomoji priežiūra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Specifinio priešnuodžio nuo ivosidenibo perdozavimo nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, izocitrato dehidrogenazės (IDH) inhibitoriai, ATC kodas – L01XM02.

Veikimo mechanizmas

Ivosidenibas yra mutavusio fermento IDH1 inhibitorius. Mutavęs IDH1 paverčia alfa-ketoglutaratą (α-KG) į 2-hidroksiglutaratą (2-HG), kuris blokuoja ląstelių diferenciaciją ir skatina naviko vystymąsi tiek hematologinių, tiek nehematologinių piktybinių navikų atveju. Ivosidenibo veikimo mechanizmas, išskyrus jo gebėjimą sumažinti 2-HG ir atkurti ląstelių diferenciaciją, nėra iki galo išaiškintas pagal indikacijas.

Farmakodinaminis poveikis

Kartotinės ivosidenibo 500 mg paros dozės sumažino 2-HG koncentraciją kraujo plazmoje hematologiniais piktybiniais navikais ir cholangiokarcinoma su mutavusiu IDH1 sergantiems pacientams iki lygio, maždaug atitinkančio sveikų žmonių rodmenis. Pacientų, sergančių hematologiniais piktybiniais navikais, kaulų čiulpuose ir pacientų, sergančių cholangiokarcinoma, naviko biopsijoje 2-HG koncentracija vidutiniškai (variacijos koeficientas [%VK]) sumažėjo atitinkamai 93,1 % (11,1 %) ir 82,2 % (32,4 %).

Naudojant ivosidenibo koncentracijos-QTc modelį, remiantis 173 pacientų, kurie sirgo ŪML ir vartojo 500 mg ivosidenibo vieną kartą per parą, analize, buvo prognozuojamas nuo koncentracijos priklausomas QTc intervalo pailgėjimas maždaug 17,2 ms (90 % PI: 14,7, 19,7), esant pusiausvyrinei C_{max}. Nuo koncentracijos priklausomas QTc intervalo pailgėjimas maždaug 17,2 ms (90 % PI: 14,3, 20,2), esant pusiausvyrinei C_{max} vartojant 500 mg paros dozę, buvo pastebėtas remiantis 101 paciento, kuris sirgo cholangiokarcinoma ir vartojo 500 mg ivosidenibo paros dozę, analize (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas

Naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija, kartu vartojant azacitidino

Tibsovo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atlikus atsitiktinių imčių, daugiacentrį, dvigubai aklą, placebu kontroliuotą klinikinį tyrimą (AG120-C-009), kuriame dalyvavo anksčiau negydyta ŪML su IDH1 mutacija sergantys 146 suaugę pacientai, kuriems intensyvi indukcinė chemoterapija buvo netinkama pagal bent vieną iš šių kriterijų: 75 metų ar vyresni, funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) įvertinimą 2, sunki širdies ar plaučių liga, kepenų funkcijos sutrikimas, kai bilirubino koncentracija > 1,5 karto viršija viršutinę normos ribą, kreatinino klirensas < 45 ml/min. arba kitos gretutinės ligos. Visiems tiriamiesiems buvo atlikta genų mutacijos analizė, siekiant centralizuotai patvirtinti IDH1 mutaciją iš kaulų čiulpų ir (arba) periferinio kraujo mėginio naudojant Abbott RealTime™ IDH1 testą . Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti Tibsovo 500 mg arba atitinkamą placebą per burną vieną kartą per parą kartu su azacitidinu 75 mg/m^2 per parą po oda arba į veną 1 savaitę kas 4 savaites iki tyrimo pabaigos, ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo.

Tibsovo gydytų pacientų amžiaus mediana buvo 76 metai (intervalas nuo 58 iki 84 metų); 58 % pacientų buvo vyrai; 21 % − azijiečiai, 17 % − baltaodžiai, 61 % − nepranešta; funkcinė būklė pagal ECOG įvertinimą buvo 0 (19 %), 1 (44 %) arba 2 (36 %). Septyniasdešimt penki procentai pacientų sirgo *de novo* ŪML. Apskritai pacientams buvo dokumentuota palanki (4 %), vidutinė (67 %) arba bloga / kita (26 %) citogenetinė rizika, kurią tyrėjai įvertino remdamiesi Nacionalinio išsamiojo vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) onkologijos klinikinės praktikos gairėmis (2017 m.).

Veiksmingumas buvo paremtas pirmine veiksmingumo vertinamąja baigtimi išgyvenamumu be reiškinių (IBR), matuojamu nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai datos iki gydymo nesėkmės, atkryčio po remisijos arba mirties nuo bet kokios priežasties. Gydymo nesėkmė buvo apibrėžiama kaip nesugebėjimas pasiekti visiškos remisijos (VR) iki 24 savaitės. Bendrasis išgyvenamumas (BI), VR dažnis, VR + VR su daliniu hematologiniu atsistatymu (VR + VRh) dažnis ir objektyvaus atsako dažnis (OAD) buvo svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys (4 lentelė ir 1 paveikslas).

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML ir kurie kartu vartojo azacitidino

Vertinamoji baigtis	**Ivosidenibas (500 mg per parą) + azacitidinas N = 72**	**Placebas + azacitidinas N = 74**
Išgyvenamumas be reiškinių, reiškiniai (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Gydymo nesėkmė	42 (58,3)	59 (79,7)
Atkrytis	3 (4,2)	2 (2,7)
Mirtis	1 (1,4)	1 (1,4)
Rizikos santykis[1] (95 % PI)	0,33 (0,16, 0,69)	
BI reiškiniai (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
BI mediana (95 % PI) mėnesiai	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Rizikos santykis[1] (95 % PI)	0,44 (0,27, 0,73)	
VR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % PI[4]	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Šansų santykis[5] (95 % PI)	4,76 (2,15, 10,50)	
VR + VRh dažnis, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % PI[4]	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Šansų santykis[5] (95 % PI)	5,01 (2,32, 10,81)	
VR + VRn dažnis, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)

95 % PI[4]	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Šansų santykis[5] (95 % PI)	5,90 (2,69, 12,97)	

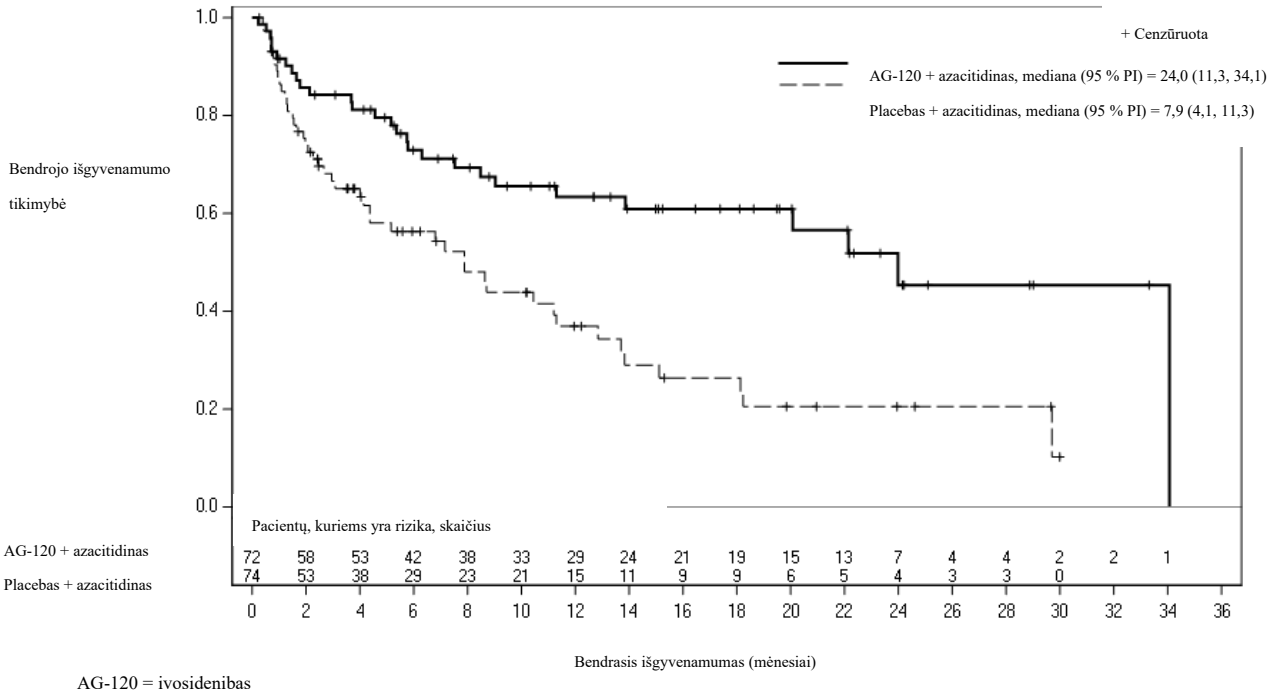
PI: pasikliautinieji intervalai; VR = visiška remisija; VRh = visiška remisija su daliniu hematologiniu atsistatymu; VRn = visiška remisija su nevisišku hematologiniu atsistatymu; BI = bendrasis išgyvenamumas; DA = dalinis atsakas.

[1] Rizikos santykis apskaičiuojamas taikant *Cox* proporcinės rizikos modelį, stratifikuojant pagal atsitiktinės atrankos stratifikacijos veiksnius (ŪML būklę ir geografinį regioną), kai vardiklis yra PBO + AZA.

[2] Procentinės dalies PI apskaičiuojami taikant *Clopper-Pearson* (tikslųjį binominį) metodą.

[3] *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) įvertis šansų santykiui apskaičiuojamas, kai vardiklis yra PBO + AZA.

1 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo (BI) *Kaplan-Meier* kreivės



AG-120 = ivosidenibas

Atnaujinta OS analizė, atlikta 64,2 % (N = 95) reiškinių, patvirtino kartu su azacitidinu vartojamo Tibsovo (palyginti su kartu su azacitidinu vartojamu placebu) palankų poveikį bendrajam išgyvenamumui, atitinkamai 29,3 mėnesio ir 7,9 mėnesio (RS = 0,42; 95 % PI: 0,27–0,65).

Anksčiau gydyta, lokaliai progresavusi ar metastazavusi cholangiokarcinoma

Tibsovo veiksmingumas buvo įvertintas atlikus atsitiktinių imčių (2:1), daugiacentrį, dvigubai koduotą, placebu kontroliuotą 3 fazės klinikinį tyrimą (tyrimas AG120-C-005) su 185 suaugusiais pacientais, kurie sirgo lokaliai progresavusia arba metastazavusia cholangiokarcinoma su IDH1 R132 mutacija, kurių liga progresavo po bent 1, bet ne daugiau kaip 2 ankstesnių gydymo schemų, įskaitant bent vieną schemą, kai vartota gemcitabino arba 5-FU, ir kurių tikėtinas išgyvenamumas buvo ≥ 3 mėnesiai.

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti Tibsovo 500 mg per burną vieną kartą per parą arba atitinkamą placebą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio atsiradimo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal ankstesnių gydymo schemų skaičių (1 arba 2). Tinkamiems pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas placebas, buvo leista gydymą keisti į Tibsovo po to, kai, tyrėjo vertinimu, buvo dokumentuotas radiografinis ligos progresavimas. Genų mutacijų analizė, skirta centriniam IDH1 mutacijos patvirtinimui iš naviko audinio biopsijos, buvo atlikta visiems tiriamiesiems naudojant OncomineTM Dx Target Test.

Amžiaus mediana buvo 62 metai (intervalas nuo 33 iki 83 metų). Dauguma pacientų buvo moterys (63 %), 57 % − baltaodžiai, 37 % funkcinė būklė pagal ECOG įvertinimą buvo 0 (37 %) arba 1 (62 %). Visiems pacientams jau buvo taikyta bent 1 sisteminio gydymo schema, o 47 % pacientams

buvo taikytos dvi gydymo schemos. Dauguma pacientų diagnozės nustatymo metu sirgo intrahepatine cholangiokarcinoma (91 %), o 92 % sirgo metastazavusia liga. Abiejose grupėse 70 % pacientų turėjo R132C mutaciją, 15 % − R132L mutaciją, 12 % − R132G mutaciją, 1,6 % − R132S mutaciją ir 1,1 % − R132H mutaciją.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), nustatytas nepriklausomame radiologijos centre (NRC) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), v1.1 ir apibrėžtas kaip laikotarpis nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai datos iki ligos progresavimo arba mirties nuo bet kokios priežasties.

Bendrasis išgyvenamumas (BI) buvo antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis. Kaip numatyta protokole, didelė dalis (70,5 %) placebo grupės pacientų gydymą pakeitė į Tibsovo po tyrėjo nustatyto radiografinio ligos progresavimo.

Veiksmingumo rezultatai yra apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems buvo lokaliai progresavusi ar metastazavusi cholangiokarcinoma

Vertinamoji baigtis	**Ivosidenibas (500 mg per parą)**	**Placebas**
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) NRC vertinimu	**N = 124**	**N = 61**
Reiškiniai, n (%)	76 (61)	50 (82)
Ligos progresavimas	64 (52)	44 (72)
Mirtis	12 (10)	6 (10)
IBLP mediana, mėnesiai (95 % PI)	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
Rizikos santykis (95 % PI)[1]	0,37 (0,25, 0,54)	
P rodmuo[2]	<0,0001	
IBLP dažnis (%)[3]		
6 mėnesiai	32,0	NĮ
12 mėnesių	21,9	NĮ
	Ivosidenibas (500 mg per parą)	**Placebas**
Bendrasis išgyvenamumas[4]	**N = 126**	**N = 61**
Mirtys, n (%)	100 (79)	50 (82)
BI mediana (mėnesiai, 95 % PI)	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
Rizikos santykis (95 % PI)[1]	0,79 (0,56, 1,12)	
P rodmuo[2]	0,093	

NRC: nepriklausomas radiologijos centras; PI: pasikliautinieji intervalai; NĮ = neįvertinama.

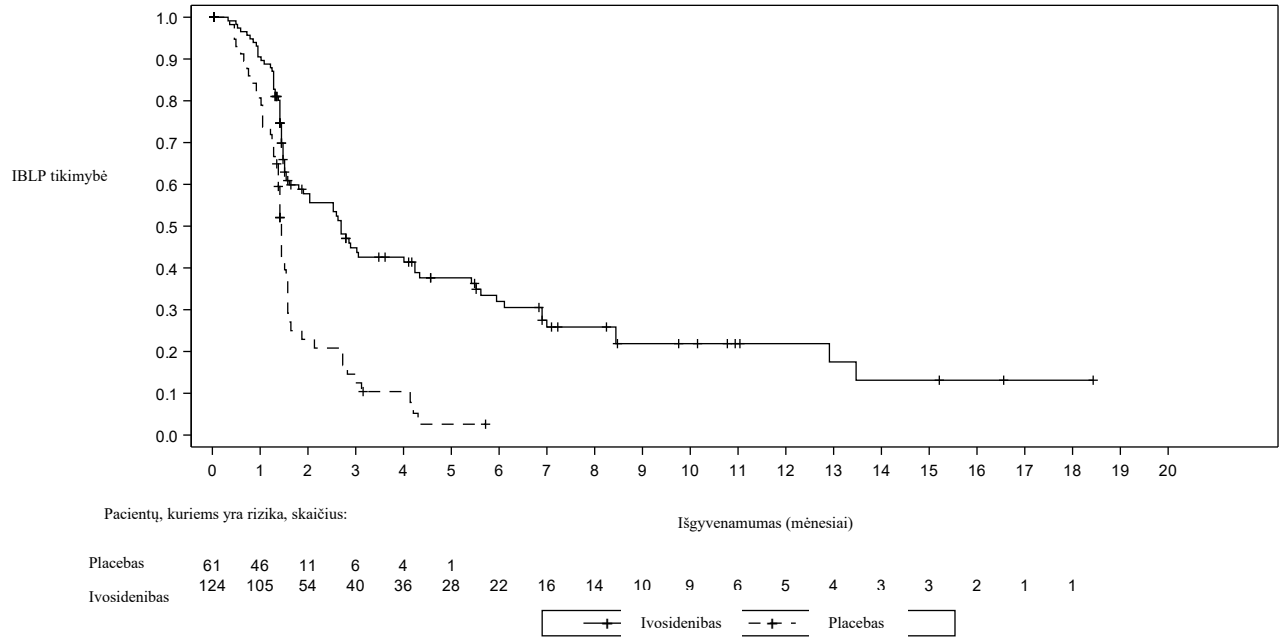
[1] Rizikos santykis apskaičiuotas naudojant stratifikuotą *Cox* regresijos modelį. Stratifikacijos veiksnys yra ankstesnių gydymo schemų skaičius atsitiktinės atrankos metu.

[2] P rodmuo apskaičiuotas pagal vienpusį stratifikuotą *log-rank* testą, nekoreguojant dėl gydymo keitimo. Stratifikacijos veiksnys yra ankstesnių gydymo schemų skaičius atsitiktinės atrankos metu.

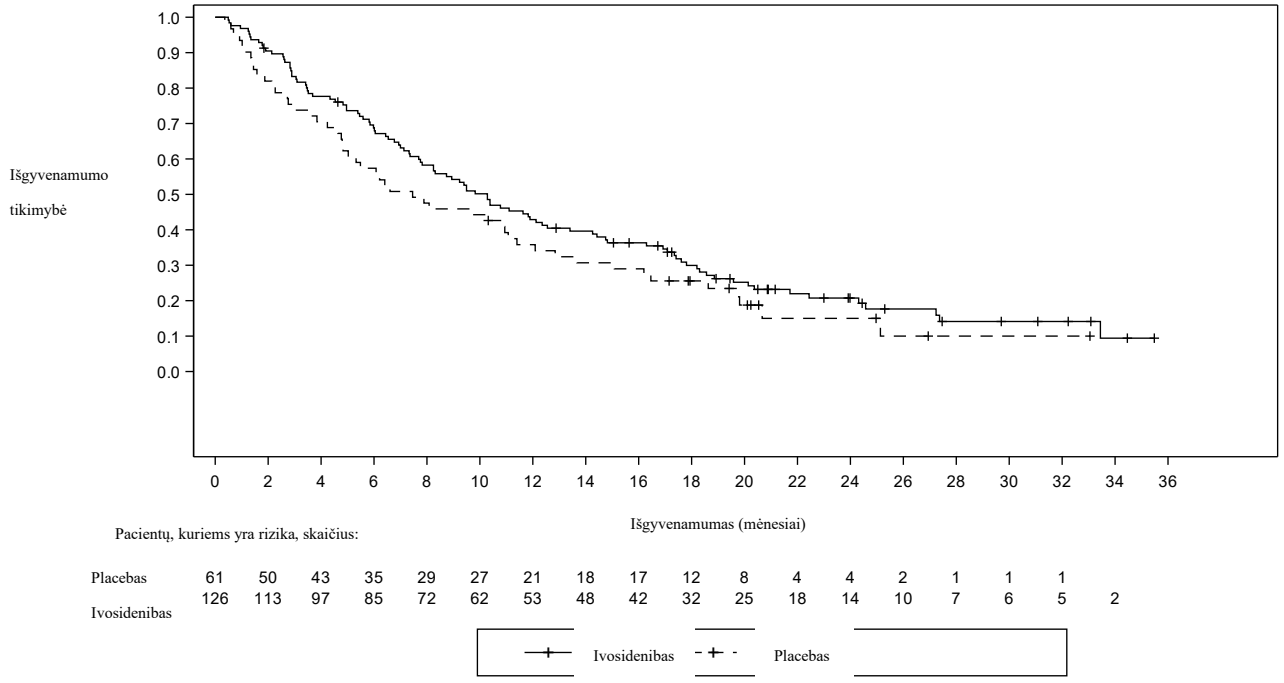
[3] Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu. Nė vienas pacientas, atsitiktinės atrankos būdu priskirtas vartoti placebą, nepasiekė 6 mėnesių ar ilgesnio IBLP.

[4] BI rezultatai pagrįsti galutine BI analize (remiantis 150 mirties atvejų; duomenų rinkimo pabaiga: 2020 m. gegužės 31 d.), kuri buvo atlikta praėjus 16 mėnesių po galutinės IBLP analizės (duomenų rinkimo pabaiga: 2019 m. sausio 31 d.).

2 paveikslas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo *Kaplan Meier* kreivės (remiantis NRC duomenimis)



3 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tibsovo tyrimų duomenis su visais vaikų populiacijos pogrupiais, sergančiais ūmine mieloidine leukemija, taip pat visų ligų, priskiriamų piktybinių navikų kategorijai (išskyrus centrinės nervų sistemos, kraujodaros ir limfinio audinio navikus), ir centrinės nervų sistemos piktybinių navikų indikacijoms. (Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Iš viso buvo atlikta 10 klinikinių tyrimų, kuriais remiantis apibūdinta ivosidenibo klinikinė farmakologija. Penki tyrimai buvo atlikti su sveikais asmenimis, o 3 tyrimai − su pacientais, sergančiais progresavusiais piktybiniais navikais, įskaitant 2 tyrimus su cholangiokarcinoma sergančiais pacientais. Du tyrimai atlikti su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML ir kuriems ivosidenibas buvo skiriamas kartu su azacitidinu. Farmakokinetinės vertinamosios baigtys buvo analizuojamos kraujo plazmoje ir šlapime. Farmakodinaminės vertinamosios baigtys buvo analizuojamos kraujo plazmoje, šlapime, naviko biopsinėje medžiagoje ir kaulų čiulpuose (tik tyrimų su pacientais, sergančiais progresavusiu piktybiniu naviku, atveju).
Ivosidenibo 500 mg farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo panaši pacientams, sirgusiems naujai diagnozuota ŪML ir cholangiokarcinoma.

Absorbcija

Po vienkartinės 500 mg dozės pavartojimo per burną naujai diagnozuota ŪML sergantiems pacientams, gydytiems ivosidenibu ir azacitidinu, bei cholangiokarcinoma sergantiems pacientams laiko iki C_{max} atsiradimo (T_{max}) mediana buvo maždaug 2 valandos.

Naujai diagnozuota ŪML sergantiems pacientams, gydytiems ivosidenibu (500 mg paros dozė) ir azacitidinu, vidutinė C_{max} nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 6,145 ng/ml (VK %: 34), o vidutinė AUC nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 106,326 ng val./ml (VK %: 41).

Po vienkartinės 500 mg dozės pavartojimo cholangiokarcinoma sergantiems pacientams vidutinė C_{max} buvo 4,060 ng/ml (VK %: 45), o nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vartojant po 500 mg per parą – 4,799 ng/ml (VK %: 33). AUC buvo 86,382 ng val./ml (VK %: 34).

Kaupimosi santykis buvo maždaug 1,6 vertinant AUC ir 1,2 vertinant C_{max} pacientams, sergantiems naujai diagnozuota ŪML bei gydytiems ivosidenibu ir azacitidino deriniu, ir maždaug 1,5 vertinant AUC ir 1,2 vertinant C_{max} pacientams, sergantiems cholangiokarcinoma, per vieną mėnesį, kai ivosidenibo buvo vartojama po 500 mg per parą. Pusiausvyrinės apykaitos koncentracijos kraujo plazmoje dozuojant vieną kartą per parą buvo pasiektos per 14 dienų.

Reikšmingas ivosidenibo C_{max} (maždaug 98 %; 90 % PI: 79, 119) ir AUC_{inf} (maždaug 25 %) padidėjimas buvo pastebėtas sveikiems asmenims vienkartinę dozę suvartojus su labai riebiu maistu (maždaug 900–1 000 kalorijų, 56–60 % riebalų) (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacinės farmakokinetinės analizės duomenimis, vidutinis tariamasis ivosidenibo pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (Vc/F) yra 3,20 l/kg (VK %: 47,8) pacientams, sergantiems naujai diagnozuota ŪML bei gydomiems ivosidenibo ir azacitidino deriniu, ir 2,97 l/kg (VK %: 25,9) pacientams, sergantiems cholangiokarcinoma bei gydomiems ivosidenibo monoterapija.

Biotransformacija

Ivosidenibas buvo dominuojantis (> 92 %) komponentas vertinant bendrąjį radioaktyvumą sveikų asmenų kraujo plazmoje. Daugiausia jis metabolizuojamas oksidaciniu būdu, daugiausia dalyvaujant CYP3A4, o nedidelė dalis metabolizuojama vykstant N dealkilinimui ir hidrolizei.

Ivosidenibas sužadina CYP3A4 (įskaitant savo paties metabolizmą), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir gali sužadinti CYP2C19 bei UGT. Todėl jis gali sumažinti šių fermentų substratų sisteminę ekspoziciją (žr. 4.4, 4.5 ir 4.6 skyrius).

Ivosidenibas *in vitro* slopina P-gp ir gali sužadinti P-gp. Todėl jis gali keisti sisteminę veikliųjų medžiagų, kurias daugiausia perneša P-gp, ekspoziciją. (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

In vitro duomenys rodo, kad ivosidenibas gali slopinti OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3 kliniškai reikšmingomis koncentracijomis, todėl jis gali padidinti sisteminę OAT3, OATP1B1 ar OATP1B3 substratų ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Pacientams, sergantiems naujai diagnozuota ŪML bei gydytiems ivosidenibo ir azacitidino deriniu, vidutinis tariamasis ivosidenibo klirensas nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 4,6 l/val. (35 %), o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas – 98 valandos (42 %).

Pacientams, sergantiems cholangiokarcinoma, vidutinis tariamasis ivosidenibo klirensas nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo 6,1 l/val. (31 %), o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas – 129 valandos (102 %).

Sveikiems asmenims 77 % vienkartinės per burną pavartotos ivosidenibo dozės buvo nustatyta išmatose, 67 % − nepakitusiu pavidalu. Šlapime nustatyta maždaug 17 % vienkartinės per burną pavartotos dozės, 10 % − nepakitusiu pavidalu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ivosidenibo AUC ir C_{max} didėjo mažiau nei proporcingai dozei vartojant nuo 200 mg iki 1 200 mg vieną kartą per parą (skirtumas nuo rekomenduojamos dozės 0,4–2,4 karto).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingo poveikio ivosidenibo farmakokinetikai senyvų pacientų (iki 84 metų amžiaus) organizme nepastebėta. Ivosidenibo farmakokinetika 85 metų ir vyresnių pacientų organizme nėra žinoma (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG ≥ 30 ml/min./1,73 m^2), kliniškai reikšmingo poveikio ivosidenibo farmakokinetikai nepastebėta. Ivosidenibo farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m^2) arba inkstų nepakankamumas, kurį reikia gydyti dializėmis, nėra žinoma (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Taikant NCI klasifikaciją, kliniškai reikšmingo poveikio ivosidenibo farmakokinetikai pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, nepastebėta. Ivosidenibo farmakokinetika pacientams, kuriems yra naujai diagnozuota ŪML ar kurie serga cholangiokarcinoma ir kuriems yra

vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra žinoma (žr. 4.2 skyrių). FK duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas stratifikuotas pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, nėra.

Kita

Nepastebėta kliniškai reikšmingo poveikio ivosidenibo farmakokinetikai, atsižvelgiant į lytį, rasę, kūno svorį ar funkcinę būklę pagal ECOG.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Saugumo farmakologija

Ivosidenibas gali pailginti QT intervalą, toks poveikis įrodytas *in vitro* ir *in vivo* ikiklinikinių tyrimų metu, kai kraujo plazmoje buvo kliniškai reikšmingos koncentracijos.

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Tyrimų su gyvūnais metu, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, ivosidenibas sukėlė patologinių hematologinių pokyčių (hemopoezinių ląstelių skaičiaus sumažėjimą kaulų čiulpuose, limfoidinio audinio kiekio sumažėjimą, eritrocitų masės sumažėjimą kartu su ekstrameduline hematopoeze blužnyje), toksinį poveikį virškinimo traktui, skydliaukės pokyčių (folikulinių ląstelių hipertrofiją / hiperplaziją žiurkėms), toksinį poveikį kepenims (transaminazių aktyvumo padidėjimą, svorio padidėjimą, kepenų ląstelių hipertrofiją ir nekrozę žiurkėms ir kepenų ląstelių hipertrofiją, susijusią su padidėjusiu kepenų svoriu, beždžionėms) ir inkstams (kanalėlių vakuolizaciją ir nekrozę žiurkėms). Toksinis poveikis hematologinei sistemai, virškinimo traktui ir inkstams buvo grįžtamas, o toksinis poveikis kepenims, blužniai bei skydliaukei išliko ir pasibaigus atsistatymo laikotarpiui.

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Ivosidenibas nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio atliekant įprastinius genotoksiškumo tyrimus *in vitro* ir *in vivo*. Kancerogeninio poveikio tyrimų su ivosidenibu nebuvo atlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Poveikio vaisingumui tyrimų su ivosidenibu nebuvo atlikta. Atlikus 28 dienų kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimą su žiurkėmis, kai buvo vartojama netoleruojamo lygio dozė ir klinikinė ekspozicija buvo viršyta maždaug 1,7 karto (remiantis AUC), patelėms buvo pastebėta gimdos atrofija, kuri po 14 dienų atsistatymo laikotarpio išnyko. Patinams buvo pastebėta sėklidžių degeneracija, kai buvo vartojama netoleruojamo lygio dozė ir klinikinė ekspozicija buvo viršyta maždaug 1,2 karto (remiantis AUC) (gyvūnai buvo prieš laiką numarinti).

Atliekant embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimus su žiurkėmis, nustatytas mažesnis vaisiaus kūno svoris ir sulėtėjęs skeleto kaulėjimas, nesant toksinio poveikio patelei. Triušiams buvo nustatytas toksinis poveikis patelei, spontaniniai vaikingumo nutrūkimai, sumažėjęs vaisiaus kūno svoris, padažnėjęs vaikingumo nutrūkimas po implantacijos, sulėtėjęs skeleto kaulėjimas ir vidaus organų vystymosi pokyčiai (maža blužnis). Tyrimai su gyvūnais rodo, kad ivosidenibas prasiskverbia per placentą ir yra aptinkamas vaisiaus kraujo plazmoje. Žiurkėms ir triušiams nepageidaujamo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nesukeliančios dozės lygis nuo klinikinės ekspozicijos skyrėsi atitinkamai 0,4 karto ir 1,4 karto (remiantis AUC).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozės acetatas sukcinatas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas
Natrio laurilsulfatas (E487)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Triacetinas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno (PP) vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir polietileno (PE) indukcinio šiluminio sandarinimo įdėklu. Kiekviename buteliuke yra 60 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklis DTPE talpyklėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1728/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2026 m. kovo mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.