

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tibsovo 250 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa-rivestita con film contiene 250 mg di ivosidenib.

### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa-rivestita con film contiene lattosio monoidrato pari a 9,5 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film blu di forma ovale, lunghe circa 18 mm, con inciso "IVO" su un lato e "250" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Tibsovo, in associazione con azacitidina, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) con una mutazione dell'isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) R132 che non sono idonei per la chemioterapia di induzione standard (vedere paragrafo 5.1).

La monoterapia di Tibsovo è indicata per il trattamento di pazienti adulti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico con mutazione IDH1 R132, precedentemente trattati con almeno una linea di terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di medici esperti nell'utilizzo di medicinali antitumorali.

Prima di assumere Tibsovo, i pazienti devono avere la conferma di una mutazione IDH1 R132 tramite un test diagnostico appropriato.

### Posologia

#### *Leucemia mieloide acuta*

La dose raccomandata è di 500 mg di ivosidenib (2 compresse da 250 mg) da assumere per via orale una volta al giorno.

Il trattamento con ivosidenib deve essere avviato il giorno 1 del ciclo 1 in associazione con azacitidina a 75 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, per via endovenosa o sottocutanea, una volta al giorno nei giorni 1-7 di ciascun ciclo di 28 giorni. Il primo ciclo di trattamento con azacitidina deve essere somministrato al 100% della dose. Si raccomanda di trattare i pazienti per un minimo di 6 cicli.

Per la posologia e il modo di somministrazione dell'azacitidina, fare riferimento alle informazioni complete del prodotto per l'azacitidina.

Il trattamento deve continuare fino a progressione della malattia o fino a quando il trattamento non è più tollerato dal paziente.

#### *Colangiocarcinoma*

La dose raccomandata è di 500 mg di ivosidenib (2 compresse da 250 mg) da assumere per via orale una volta al giorno.

Il trattamento deve proseguire fino alla progressione della malattia o fino a quando il trattamento non è più tollerato dal paziente.

#### *Dosi dimenticate o ritardate*

Se si dimentica o non si assume una dose alla solita ora, le compresse devono essere assunte prima possibile entro 12 ore dalla mancata assunzione della dose. Non devono essere assunte due dosi entro 12 ore. Le compresse devono essere assunte come di consueto il giorno successivo.

Se la dose viene vomitata, non devono essere assunte compresse sostitutive. Le compresse devono essere assunte come di consueto il giorno successivo.

#### *Precauzioni da adottare prima della somministrazione e monitoraggio*

Prima dell'inizio del trattamento, è necessario eseguire un elettrocardiogramma (ECG). Prima dell'inizio del trattamento, il QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) deve essere inferiore a 450 msec e, in caso di QT alterato, i medici devono rivalutare accuratamente il rapporto beneficio/rischio legato all'inizio del trattamento con ivosidenib. Nel caso in cui il prolungamento dell'intervallo QTc sia compreso tra 480 msec e 500 msec, l'inizio del trattamento con ivosidenib deve restare eccezionale ed essere accompagnato da un attento monitoraggio.

Prima dell'inizio del trattamento un ECG deve essere eseguito, almeno ogni settimana durante le prime 3 settimane di terapia e successivamente mensilmente se l'intervallo QTc rimane  $\leq 480$  msec. Le alterazioni dell'intervallo QTc devono essere gestite tempestivamente (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4). In caso di sintomatologia suggestiva, è necessario eseguire un ECG come previsto dalla pratica clinica.

La somministrazione concomitante di medicinali noti nel prolungare l'intervallo QTc o di inibitori sia potenti che moderati del CYP3A4 può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con Tibsovo. Se non è possibile utilizzare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente per il prolungamento dell'intervallo QTc. Prima della somministrazione concomitante, è necessario eseguire un ECG, un monitoraggio settimanale per almeno 3 settimane e successivamente come previsto dalla pratica clinica (vedere di seguito e i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Prima dell'inizio del trattamento con Tibsovo è necessario valutare l'emocromo completo, e gli esami ematochimici almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento, una volta ogni due settimane per il secondo mese e ad ogni visita medica per tutta la durata della terapia, come previsto dalla pratica clinica.

Aggiustamento posologico per la somministrazione concomitante degli inibitori potenti o moderati del CYP3A4

Se non è possibile evitare l'utilizzo di inibitori potenti o moderati del CYP3A4, la dose raccomandata di ivosidenib deve essere ridotta a 250 mg (1 compressa da 250 mg) una volta al giorno. Se la somministrazione dell'inibitore potente o moderato del CYP3A4 viene interrotta, la dose di ivosidenib deve essere aumentata a 500 mg dopo almeno 5 emivite dell'inibitore del CYP3A4 (vedere sopra e i paragrafi 4.4 e 4.5).

Aggiustamenti posologici e raccomandazioni per la gestione delle reazioni avverse

**Tabella 1 - Aggiustamenti posologici raccomandati per le reazioni avverse**

<b>Reazione avversa</b>	<b>Azione consigliata</b>
Sindrome da differenziazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se si sospetta una sindrome da differenziazione, somministrare i corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni e ridurre la dose solo dopo la risoluzione dei sintomi. L'interruzione prematura può comportare la ricaduta dei sintomi.</li><li>• Avviare il monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi e per almeno 3 giorni.</li><li>• Se persistono segni/sintomi gravi per più di 48 ore dopo l'inizio del trattamento con i corticosteroidi sistemici, interrompere la somministrazione di Tibsovo.</li><li>• Se i segni/sintomi sono moderati o inferiori e al miglioramento delle condizioni cliniche, riprendere il trattamento con 500 mg di ivosidenib una volta al giorno.</li></ul>
Leucocitosi (conta dei globuli bianchi > 25 x 10 <sup>9</sup> /L o un aumento assoluto della conta totale dei globuli bianchi > 15 x 10 <sup>9</sup> /L dal basale, vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Iniziare il trattamento con l'idrossicarbamide in conformità agli standard istituzionali di cura e con leucoaferesi come previsto dalla pratica clinica.</li><li>• Ridurre la dose di idrossicarbamide solo dopo il miglioramento o la risoluzione della leucocitosi. L'interruzione prematura può comportare la ricaduta.</li><li>• Se non si riscontra un miglioramento della leucocitosi dopo l'inizio del trattamento con l'idrossicarbamide, interrompere la somministrazione di Tibsovo.</li><li>• Se si riscontra una risoluzione della leucocitosi, riprendere il trattamento con 500 mg di ivosidenib una volta al giorno.</li></ul>
Prolungamento dell'intervallo QTc > 480 a 500 msec (grado 2, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Monitorare e integrare i livelli di elettroliti come previsto dalla pratica clinica.</li><li>• Revisionare e aggiustare il dosaggio dei medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).</li><li>• Interrompere Tibsovo fino a quando l'intervallo QTc non torna ≤ 480 msec.</li><li>• Riprendere il trattamento con 500 mg di ivosidenib una volta al giorno dopo il ritorno dell'intervallo QTc ≤ 480 msec.</li><li>• Monitorare gli ECG almeno ogni settimana per 3 settimane e come previsto dalla pratica clinica dopo il ritorno dell'intervallo QTc ≤ 480 msec.</li></ul>

<p>Prolungamento dell'intervallo QTc &gt; 500 msec (grado 3, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorare e integrare i livelli di elettroliti come previsto dalla pratica clinica.</li> <li>• Revisare e aggiustare il dosaggio dei medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).</li> <li>• Interrompere Tibsovo e monitorare l'ECG ogni 24 ore fino a quando l'intervallo QTc non torna entro 30 msec dal basale o <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• In caso di prolungamento dell'intervallo QTc &gt; 550 msec, oltre all'interruzione di ivosidenib già programmata, considerare di porre il paziente sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo fino a quando il QTc non torna a valori &lt; 500 msec.</li> <li>• Riprendere il trattamento con 250 mg di ivosidenib una volta al giorno dopo il ritorno dell'intervallo QTc entro 30 msec dal basale o <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Monitorare gli ECG almeno ogni settimana per 3 settimane e come previsto dalla pratica clinica dopo il ritorno dell'intervallo QTc entro 30 msec dal basale o <math>\leq 480</math> msec.</li> <li>• Qualora venga individuata un'etiologia alternativa per il prolungamento dell'intervallo QTc, la dose può essere aumentata a 500 mg di ivosidenib una volta al giorno.</li> </ul>
<p>Il prolungamento dell'intervallo QTc con segni/sintomi di aritmia ventricolare potenzialmente fatale (grado 4, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento.</li> </ul>
<p>Altre reazioni avverse di grado 3 o superiore</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere la somministrazione di Tibsovo fino a quando la tossicità non si risolve al grado 1 o inferiore o non torna al basale, quindi riprendere il trattamento con 500 mg al giorno (tossicità di grado 3) o 250 mg al giorno (tossicità di grado 4).</li> <li>• Se si ripresenta una tossicità di grado 3 (una seconda volta), ridurre la dose di Tibsovo a 250 mg al giorno fino a quando la tossicità non si risolve, quindi riprendere il trattamento a 500 mg al giorno.</li> <li>• Se si ripresenta una tossicità di grado 3 (una terza volta) o una tossicità di grado 4, interrompere la somministrazione di Tibsovo.</li> </ul>

Il grado 1 è lieve, il grado 2 è moderato, il grado 3 è grave, il grado 4 è potenzialmente fatale.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti anziani (età pari o superiore ai 65 anni, vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Non sono disponibili dati per i pazienti di età pari o superiore a 85 anni.

#### *Compromissione renale*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Non è stata determinata una dose raccomandata per i pazienti con compromissione renale grave (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tibsovo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave e questa popolazione di pazienti deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh). Non è stata determinata una dose raccomandata per i pazienti con compromissione epatica moderata e grave (classi B e C di Child-Pugh). Tibsovo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave e questa popolazione di pazienti deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tibsovo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Nessun dato disponibile.

#### Modo di somministrazione

Tibsovo è per uso orale.

Le compresse vengono assunte una volta al giorno, all'incirca alla stessa ora. I pazienti non devono mangiare nulla 2 ore prima e 1 ora dopo l'assunzione delle compresse (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

I pazienti devono essere informati di evitare il consumo di pompelmo e succo di pompelmo durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere informati di non ingerire il gel di silice essiccante situato nel flacone di compresse (vedere paragrafo 6.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Somministrazione concomitante degli inibitori potenti del CYP3A4 o dabigatran (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome congenita dell'intervallo QT lungo.

Anamnesi familiare di decesso improvviso o aritmia ventricolare polimorfa.

Intervallo QT/QTc  $> 500$  msec, indipendentemente dal metodo di correzione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Sindrome da differenziazione nei pazienti affetti da leucemia mieloide acuta

È stata riscontrata una sindrome da differenziazione in seguito al trattamento con ivosidenib (vedere paragrafo 4.8). Se non trattata, la sindrome da differenziazione può risultare pericolosa o fatale (vedere di seguito e paragrafo 4.2). La sindrome da differenziazione è associata alla rapida proliferazione e differenziazione delle cellule mieloidi. I sintomi includono: leucocitosi non infettiva, edema periferico, piressia, dispnea, versamento pleurico, ipotensione, ipossia, edema polmonare, polmonite, versamento pericardico, eruzione cutanea, sovraccarico di liquidi, sindrome da lisi tumorale e aumento della creatinina. I pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi della sindrome da

differenziazione e avvisati di contattare immediatamente il proprio medico in caso di comparsa di tali segni/sintomi, e della necessità di portare sempre con sé la Scheda di Allerta per il paziente.

Se si sospetta la sindrome da differenziazione, somministrare i corticosteroidi sistemici e avviare il monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi e per almeno 3 giorni.

Se viene riscontrata la leucocitosi, iniziare il trattamento con idrossicarbamide in conformità agli standard istituzionali di cura e con leucoafèresi come previsto dalla pratica clinica (vedere paragrafo 4.5).

Ridurre la dose di idrossicarbamide e corticosteroidi solo dopo la risoluzione dei sintomi. I sintomi della sindrome da differenziazione possono ripresentarsi con l'interruzione prematura del trattamento con corticosteroidi e/o idrossicarbamide. Interrompere il trattamento con Tibsovo se segni/sintomi gravi persistono per più di 48 ore dopo l'inizio del trattamento con corticosteroidi sistemici e riprendere il trattamento con 500 mg di ivosidenib una volta al giorno se i segni/sintomi sono moderati o inferiori e al miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

#### Prolungamento dell'intervallo QTc

È stato riscontrato un prolungamento dell'intervallo QTc in seguito al trattamento con ivosidenib (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'inizio del trattamento è necessario eseguire l'ECG, almeno ogni settimana durante le prime 3 settimane di terapia e successivamente mensilmente se l'intervallo QTc rimane  $\leq 480$  msec (vedere paragrafo 4.2). Eventuali alterazioni devono essere gestite tempestivamente (vedere paragrafo 4.2). In caso di sintomatologia suggestiva, è necessario eseguire un ECG come previsto dalla pratica clinica. In caso di vomito e/o diarrea gravi, è necessario valutare le anomalie degli elettroliti sierici, in particolare l'ipokaliemia e il magnesio.

I pazienti devono essere informati in merito al rischio di prolungamento dell'intervallo QT, ai segni e ai sintomi correlati (palpitazione, vertigini, sincope o arresto cardiaco) ed essere avvisati di contattare immediatamente il proprio medico in caso di comparsa di tali segni/sintomi.

La somministrazione concomitante di medicinali noti nel prolungare l'intervallo QTc o di inibitori sia potenti che moderati del CYP3A4 può aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con Tibsovo. Se non è possibile utilizzare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente per il prolungamento dell'intervallo QTc. Prima della somministrazione concomitante, è necessario eseguire un ECG, un monitoraggio settimanale per almeno 3 settimane e in seguito come previsto dalla pratica clinica. Se non è possibile evitare l'utilizzo di inibitori potenti o moderati del CYP3A4, la dose raccomandata di ivosidenib deve essere ridotta a 250 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Se la somministrazione di furosemide (un substrato dell'OAT3) è clinicamente indicata per la gestione di segni/sintomi della sindrome da differenziazione, i pazienti devono essere monitorati attentamente per gli squilibri elettrolitici e il prolungamento dell'intervallo QTc.

Durante il trattamento con ivosidenib, i pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia o alterazioni elettrolitiche devono essere monitorati attentamente tramite monitoraggio periodico di ECG ed elettroliti.

Il trattamento con Tibsovo deve essere interrotto definitivamente se i pazienti sviluppano un prolungamento dell'intervallo QTc con segni o sintomi di aritmia potenzialmente fatale (vedere paragrafi 4.2).

Nei pazienti con livelli di albumina inferiori al range normale o sottopeso Ivosidenib deve essere usato con cautela.

#### Compromissione renale grave

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di ivosidenib nei pazienti affetti da compromissione renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tibsovo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave e questa popolazione di pazienti deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione epatica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di ivosidenib nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave (classi B e C di Child-Pugh). Tibsovo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave e questa popolazione di pazienti deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Tibsovo deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) (vedere paragrafo 4.8).

#### Substrati del CYP3A4

Ivosidenib induce il CYP3A4 e può quindi diminuire l'esposizione sistemica ai substrati del CYP3A4. I pazienti devono essere monitorati per la perdita di efficacia antifungina se l'uso di itraconazolo o ketoconazolo non può essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Donne in età fertile/metodi contraccettivi

Prima di iniziare il trattamento con Tibsovo, le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza e devono evitare una gravidanza durante la terapia (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile e gli uomini con compagne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Tibsovo e per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Ivosidenib può ridurre la concentrazione sistemica di contraccettivi ormonali, pertanto è raccomandato l'uso concomitante di un metodo di barriera di contraccezione (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

#### Intolleranza al lattosio

Tibsovo contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni compressa, cioè essenzialmente "senza di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetto di altri medicinali su ivosidenib

##### Induttori potenti del CYP3A4

Ivosidenib è un substrato del CYP3A4. La somministrazione concomitante degli induttori potenti del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, erba di san Giovanni [*hypericum perforatum*]) può diminuire la concentrazione plasmatica di ivosidenib ed è controindicata durante il trattamento con Tibsovo (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati condotti studi clinici per valutare la farmacocinetica di ivosidenib in presenza di un induttore del CYP3A4.

##### Inibitori moderati o potenti del CYP3A4



Nei soggetti sani, la somministrazione di una singola dose di 250 mg di ivosidenib e 200 mg di itraconazolo una volta al giorno per 18 giorni ha comportato l'aumento dell'AUC di ivosidenib del 169% (90% CI: 145, 195) senza alcuna variazione della  $C_{max}$ . La somministrazione concomitante di inibitori moderati o potenti del CYP3A4 aumenta la concentrazione plasmatica di ivosidenib. Ciò può comportare l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e, se possibile, durante il trattamento con Tibsovo devono essere prese in considerazione alternative adeguate che non siano inibitori moderati o potenti del CYP3A4. Se non è possibile utilizzare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente per il prolungamento dell'intervallo QTc. Se non è possibile evitare l'utilizzo di inibitori potenti o moderati del CYP3A4, la dose raccomandata di ivosidenib deve essere ridotta a 250 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

- Gli inibitori moderati del CYP3A4 includono: aprepitant, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, pompelmo e succo di pompelmo, isavuconazolo e verapamil.
- Gli inibitori potenti del CYP3A4 includono: claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, ritonavir, voriconazolo.

#### Medicinali noti nel prolungare l'intervallo QTc

La somministrazione concomitante dei medicinali noti nel prolungare l'intervallo QTc (ad es. anti-aritmici, fluorochinoloni, antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, antimicotici triazolici) può comportare l'aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con Tibsovo. Se non è possibile utilizzare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente per il prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Effetto di ivosidenib su altri medicinali

##### Interazioni con i trasportatori

Ivosidenib inibisce la P-gp e ha il potenziale di indurre la P-gp. Di conseguenza, può alterare l'esposizione sistemica ai principi attivi che vengono trasportati principalmente dalla P-gp (ad es. dabigatran). La somministrazione concomitante di dabigatran è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ivosidenib inibisce l'OAT3, il polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e il polipeptide trasportatore di anioni organici 1B3 (OATP1B3). Di conseguenza, può comportare l'aumento dell'esposizione sistemica ai substrati dell'OAT3 o dell'OATP1B1/1B3. La somministrazione concomitante dei substrati dell'OAT3 (ad es. benzilpenicillina, furosemide) o substrati sensibili dell'OATP1B1/1B3 (ad es. atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con Tibsovo (vedere paragrafo 5.2). Se non è possibile utilizzare un'alternativa adeguata, i pazienti devono essere trattati con cautela. Se la somministrazione di furosemide è clinicamente indicata per la gestione di segni/sintomi della sindrome da differenziazione, i pazienti devono essere monitorati attentamente per gli squilibri elettrolitici e il prolungamento dell'intervallo QTc.

##### Induzione degli enzimi

##### Enzimi del citocromo P450 (CYP)

Ivosidenib induce i CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e può indurre il CYP2C19. Di conseguenza, può comportare la riduzione dell'esposizione sistemica ai substrati di tali enzimi. Durante il trattamento con Tibsovo, devono essere prese in considerazione alternative adeguate che non siano substrati del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 con un basso indice terapeutico o substrati del CYP2C19. Se non è possibile evitare l'utilizzo di tali medicinali, i pazienti devono essere monitorati per la perdita di efficacia del substrato (vedere paragrafo 5.2).

- I substrati del CYP3A4 con un basso indice terapeutico includono: alfentanile, ciclosporina, everolimus, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus.

- I substrati del CYP2B6 con un basso indice terapeutico includono: ciclofosfamide, ifosfamide e metadone.
- I substrati del CYP2C8 con un basso indice terapeutico includono: paclitaxel, pioglitazone e repaglinide.
- I substrati del CYP2C9 con un basso indice terapeutico includono: fenitoina e warfarin.
- I substrati del CYP2C19 includono: omeprazolo.

Itraconazolo o ketoconazolo non devono essere utilizzati in concomitanza con Tibsovo a causa della perdita attesa di efficacia antimicotica.

Ivosidenib può ridurre la concentrazione sistemica di contraccettivi ormonali, pertanto è raccomandato l'uso concomitante di un metodo di barriera di contraccezione per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *Uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)*

Ivosidenib ha il potenziale di indurre gli UGT e di conseguenza, può ridurre l'esposizione sistemica ai substrati di tali enzimi (ad es. lamotrigina, raltegravir). Durante il trattamento con Tibsovo, devono essere prese in considerazione alternative adeguate che non siano substrati dell'UGT. Se non è possibile evitare l'utilizzo di tali medicinali, i pazienti devono essere monitorati per la perdita di efficacia del substrato dell'UGT (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/metodi contraccettivi

Prima di iniziare il trattamento con Tibsovo, le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza e devono evitare una gravidanza durante la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Le donne in età fertile e gli uomini con compagne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Tibsovo e per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Ivosidenib può ridurre la concentrazione sistemica di contraccettivi ormonali, pertanto è raccomandato l'uso concomitante di un metodo contraccettivo alternativo, come ad esempio i contraccettivi di barriera (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di ivosidenib nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Tibsovo non è raccomandato per l'utilizzo durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace. Le pazienti devono essere informate in merito al potenziale rischio per il feto se il medicinale viene usato durante la gravidanza o se una paziente (o la partner di un paziente trattato) rimane incinta durante il trattamento o nel mese successivo alla somministrazione dell'ultima dose.

### Allattamento

Non è noto se ivosidenib o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Non sono stati condotti studi su animali per valutare l'escrezione di ivosidenib e dei suoi metaboliti nel latte. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti.

L'allattamento-deve essere interrotto durante il trattamento con Tibsovo e per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose.

## Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di ivosidenib sulla fertilità umana. Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali per valutare l'effetto di ivosidenib. In uno studio di tossicità a dose-ripetuta della durata di 28-giorni, sono stati riscontrati effetti indesiderati sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi effetti è sconosciuta.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ivosidenib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Vertigini e affaticamento sono stati riscontrati in alcuni pazienti che assumono ivosidenib (vedere paragrafo 4.8) e devono essere presi in considerazione durante la valutazione della capacità del paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta in associazione con azacitidina

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state vomito (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (21%) e insonnia (19%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state sindrome da differenziazione (8%) e trombocitopenia (3%).

Nei pazienti trattati con ivosidenib in associazione con azacitidina, la frequenza di interruzione di ivosidenib a causa di reazioni avverse è stata del 6%. Le reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione sono state prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (1%), insonnia (1%), neutropenia (1%) e trombocitopenia (1%).

La frequenza di interruzione della dose di ivosidenib a causa di reazioni avverse è stata del 35%. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione della dose sono state neutropenia (24%), prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (7%), trombocitopenia (7%), leucopenia (4%) e sindrome da differenziazione (3%).

La frequenza di riduzione della dose di ivosidenib a causa di reazioni avverse è stata del 19%. Le reazioni avverse che hanno comportato la riduzione della dose sono state prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (10%), neutropenia (8%) e trombocitopenia (1%).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sullo studio AG120-C-009 che ha incluso 72 pazienti con nuova diagnosi di LMA randomizzati e trattati con ivosidenib (500 mg al giorno) in associazione con azacitidina. La durata media del trattamento con Tibsovo è stata di 8 mesi (range da 0,1 a 40,0 mesi). Le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, in cui una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere altre cause diverse da ivosidenib, come la malattia, altri medicinali o cause non correlate.

Le frequenze vengono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  ,  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  ,  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

#### **Tabella 2 - Reazioni avverse al medicinale riscontrate nei pazienti con nuova diagnosi di LMA trattati con ivosidenib in associazione con azacitidina nello studio clinico AG120-C-009 (N=72)**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Sindrome da differenziazione, leucocitosi, trombocitopenia, neutropenia
	Comune	Leucopenia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insomnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Emicrania, vertigini
	Comune	Neuropatia periferica
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito <sup>1</sup>
	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore alle estremità, artralgia, mal di schiena
Esami diagnostici	Molto comune	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma

<sup>1</sup> Il termine raggruppato include vomito e conati di vomito.

### Colangiocarcinoma precedentemente trattato, localmente avanzato o metastatico

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state affaticamento (43%), nausea (42%), dolore addominale (35%), diarrea (35%), riduzione dell'appetito (24%), ascite (23%), vomito (23%), anemia (19%) ed eruzione cutanea (15%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state ascite (2%), iperbilirubinemia (2%) e ittero colestatico (2%).

Nei pazienti trattati con ivosidenib, la frequenza di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 2%. Le reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione sono state ascite (1%) e iperbilirubinemia (1%).

La frequenza di interruzione della dose di ivosidenib a causa di reazioni avverse è stata del 16%. Le reazioni avverse più comuni che hanno comportato l'interruzione della dose sono state iperbilirubinemia (3%), aumento dell'alanina aminotransferasi (3%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (3%), ascite (2%) e affaticamento (2%).

La frequenza di riduzione della dose di ivosidenib a causa di reazioni avverse è stata del 4%. Le reazioni avverse che hanno comportato la riduzione della dose sono state prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (3%) e neuropatia periferica (1%).

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sullo studio AG120-C-005 che ha incluso 123 pazienti con colangiocarcinoma precedentemente trattato, localmente avanzato o metastatico, randomizzati e trattati con 500 mg di ivosidenib una volta al giorno. La durata media del trattamento con Tibsovo è stata di 2,8 mesi (range da 0,1 a 45,1 mesi; media (deviazione standard [SD]) 6,7 ([8,2 mesi])).

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, in cui una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere altre cause diverse da ivosidenib, come la malattia, altri medicinali o cause non correlate.

Le frequenze vengono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3 - Reazioni avverse al medicinale riscontrate nei pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico trattati con ivosidenib nello studio clinico AG120-C-005 (N=123)**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Neuropatia periferica, emicrania
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Ascite, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale
Patologie epatobiliari	Comune	Ittero colestatico, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea <sup>1</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento
	Comune	Svenimento
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica
	Comune	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, aumento dell'alanina aminotransferasi, riduzione della conta dei globuli bianchi e riduzione della conta piastrinica

<sup>1</sup> Il termine raggruppato include eruzione cutanea, eruzione maculo-papulare, eritema, eruzione maculare, dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione da farmaco e ipersensibilità ai farmaci.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Sindrome da differenziazione nei pazienti con leucemia mieloide acuta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

Nello studio AG120-C-009, nei 72 pazienti con nuova diagnosi di LMA trattati con Tibsovo in associazione con azacitidina, il 14% ha manifestato una sindrome da differenziazione. Nessun paziente ha interrotto il trattamento con ivosidenib a causa della sindrome da differenziazione e in una minoranza di pazienti è stata necessaria l'interruzione della dose (3%) per gestire segni/sintomi. Dei 10 pazienti che hanno manifestato una sindrome da differenziazione, tutti sono guariti a seguito del trattamento o dell'interruzione della dose di Tibsovo. Il tempo medio di comparsa della sindrome da differenziazione era 20 giorni. La sindrome da differenziazione si è manifestata già al 3° giorno e fino a 46 giorni dopo l'inizio del trattamento durante la terapia di associazione.

##### Prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5)

Nello studio AG120-C-009, nei 72 pazienti con nuova diagnosi di LMA trattati con ivosidenib in associazione con azacitidina, è stato riscontrato il prolungamento del QT all'elettrocardiogramma nel 21%; l'11% ha manifestato reazioni di grado 3 o superiore. In base all'analisi degli ECG, nel 15% dei pazienti trattati con ivosidenib in associazione con azacitidina che hanno effettuato almeno una valutazione ECG post-basale, è stato riscontrato un intervallo QTc > 500 msec, mentre nel 24% un aumento del QTc > 60 msec dal basale. L'uno per cento (1%) dei pazienti ha interrotto il trattamento con ivosidenib a causa del prolungamento del QT all'elettrocardiogramma; l'interruzione e la riduzione della dose sono state necessarie rispettivamente nel 7% e nel 10% dei pazienti. Il tempo medio di comparsa del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti trattati con ivosidenib è stato di 29 giorni. Il prolungamento del QT all'elettrocardiogramma si è manifestato già al 1° giorno e fino a 18 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Nello studio AG120-C-005, nei 123 pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico trattati con la monoterapia con ivosidenib è stato riscontrato il prolungamento dell'intervallo QT nel 10%; il 2% ha manifestato reazioni di grado 3 o superiori. In base all'analisi degli ECG, nel 2% dei pazienti è stato riscontrato un intervallo QTc > 500 msec e nel 5% un

prolungamento dell'intervallo QTc > 60 msec dal basale. La riduzione della dose volta a ridurre i segni/sintomi è stata necessaria nel 3% dei pazienti. Il tempo medio di comparsa del prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti trattati con la monoterapia con ivosidenib è stato di 28 giorni. Il prolungamento del QT all'elettrocardiogramma si è manifestato già al 1° giorno e fino a 23 mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Popolazioni speciali

#### Compromissione epatica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di ivosidenib nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave (classi B e C di Child Pugh). È stata riscontrata una tendenza a una maggiore incidenza di reazioni avverse nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child Pugh) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, è probabile che la tossicità si manifesti come esacerbazione delle reazioni avverse associate a ivosidenib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono ricevere una terapia di supporto adeguata e devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ivosidenib.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici; altri agenti antineoplastici  
Codice ATC: L01XX62

#### Meccanismo d'azione

Ivosidenib è un inibitore dell'enzima IDH1 mutante. L'IDH1 mutante converte l'alfa chetoglutarato ( $\alpha$ -KG) in 2-idrossiglutarato (2-HG) che blocca la differenziazione cellulare e favorisce la tumorigenesi nelle neoplasie ematologiche e non ematologiche. Il meccanismo d'azione di ivosidenib, al di là della sua capacità di ridurre la 2-HG e di ripristinare la differenziazione cellulare, non è del tutto noto nelle indicazioni.

#### Effetti farmacodinamici

Dosi multiple di 500 mg al giorno di ivosidenib hanno ridotto le concentrazioni plasmatiche di 2-HG nei pazienti con neoplasie ematologiche e colangiocarcinoma con IDH1 mutato a livelli simili a quelli riscontrati nei soggetti sani. Nel midollo osseo dei pazienti con neoplasie ematologiche e nella biopsia tumorale di pazienti con colangiocarcinoma, la riduzione media (coefficiente di variazione % [%CV]) delle concentrazioni di 2-HG è stata rispettivamente del 93,1% (11,1%) e dell'82,2% (32,4%).

Utilizzando un modello di concentrazione-QTc per ivosidenib, è stato previsto un prolungamento dell'intervallo QTc dipendente dalla concentrazione di circa 17,2 msec (90% CI: 14,7, 19,7) allo stato stazionario della  $C_{max}$  sulla base di un'analisi di 173 pazienti con LMA che hanno ricevuto 500 mg di ivosidenib una volta al giorno. È stato riscontrato un prolungamento dell'intervallo QTc dipendente dalla concentrazione di circa 17,2 msec (90% CI: 14,3, 20,2) allo stato stazionario della  $C_{max}$  a seguito

di una dose giornaliera di 500 mg basata su un'analisi di 101 pazienti con colangiocarcinoma che hanno ricevuto 500 mg di ivosidenib al giorno (vedere sezioni 4.2 e 4.4).

## Efficacia clinica

### Nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta in associazione con azacitidina

L'efficacia e la sicurezza di Tibsovo sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo (studio AG120-C-009) su 146 pazienti adulti con LMA precedentemente non trattata con una mutazione IDH1 e giudicati non idonei per la chemioterapia di induzione intensiva, in base ad almeno uno dei seguenti criteri: età pari o superiore a 75 anni, indice di qualità della vita di 2 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), patologia cardiaca o polmonare grave, compromissione epatica con bilirubina > 1,5 volte il limite superiore della norma, clearance della creatinina < 45 mL/min o altre comorbidità. Per tutti i soggetti sono state condotte analisi di mutazione genica utilizzando l'Abbott RealTime™ IDH1 test per avere una conferma centrale della mutazione IDH1 dal midollo osseo e/o dal sangue periferico. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 500 mg di Tibsovo o placebo abbinato per via orale una volta al giorno con 75 mg/m<sup>2</sup>/giorno di azacitidina per via sottocutanea o endovenosa per 1 settimana ogni 4 settimane fino alla fine dello studio, alla progressione della patologia o alla tossicità inaccettabile.

L'età media dei pazienti trattati con Tibsovo era di 76 anni (range: da 58 a 84); il 58% era costituito da pazienti di sesso maschile; il 21% era di etnia asiatica; il 17% di etnia caucasica e il 61% non è stato segnalato; avevano un indice di qualità della vita ECOG di 0 (19%), 1 (44%) o 2 (36%). Il 75% dei pazienti era affetto da LMA de novo. Complessivamente, i pazienti presentavano un rischio citogenetico documentato favorevole (4%), intermedio (67%) o sfavorevole/altro (26%), valutato dai ricercatori sulla base delle linee guida di pratica clinica in oncologia del National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2017).

L'efficacia si è basata sull'endpoint primario di efficacia di sopravvivenza libera da eventi (EFS), misurata dalla data di randomizzazione fino al fallimento del trattamento, alla ricaduta dalla remissione o al decesso per qualsiasi causa. Il fallimento del trattamento è stato definito come il mancato raggiungimento della remissione completa (CR) entro la settimana 24. La sopravvivenza globale (OS), il tasso di CR, il tasso di CR + CR con recupero ematologico parziale (CR + CRh) e il tasso di risposta obiettiva (ORR) sono stati endpoint secondari chiave di efficacia (Tabella 4 e Figura 1).

**Tabella 4 - Risultati di efficacia nei pazienti con nuova diagnosi di LMA in associazione con azacitidina**

<b>Endpoint</b>	<b>Ivosidenib (500 mg al giorno) + azacitidina N=72</b>	<b>Placebo + azacitidina N=74</b>
<b>Sopravvivenza libera da eventi, eventi (%)</b>	46 (63,9)	62 (83,8)
Fallimento del trattamento	42 (58,3)	59 (79,7)
Ricaduta	3 (4,2)	2 (2,7)
Decesso	1 (1,4)	1 (1,4)
Rapporto di rischio <sup>1</sup> (IC 95%)	0,33 (0,16, 0,69)	
<b>Eventi OS (%)</b>	28 (38,9)	46 (62,2)
Mesi di OS mediana (IC 95%)	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Rapporto di rischio <sup>1</sup> (IC 95%)	0,44 (0,27, 0,73)	
<b>CR, n (%)</b>	34 (47,2)	11 (14,9)
IC 95% <sup>2</sup>	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Odds ratio <sup>3</sup> (IC 95%)	4,76 (2,15, 10,50)	
<b>Tasso di CR + CRh, n (%)</b>	38 (52,8)	13 (17,6)

IC 95% <sup>2</sup>	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)
Odds ratio <sup>3</sup> (IC 95%)	5,01 (2,32, 10,81)	
<b>Tasso di CR + CRi, n (%)</b>	39 (54,2)	12 (16,2)
IC 95% <sup>2</sup>	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Odds ratio <sup>3</sup> (IC 95%)	5,90 (2,69, 12,97)	

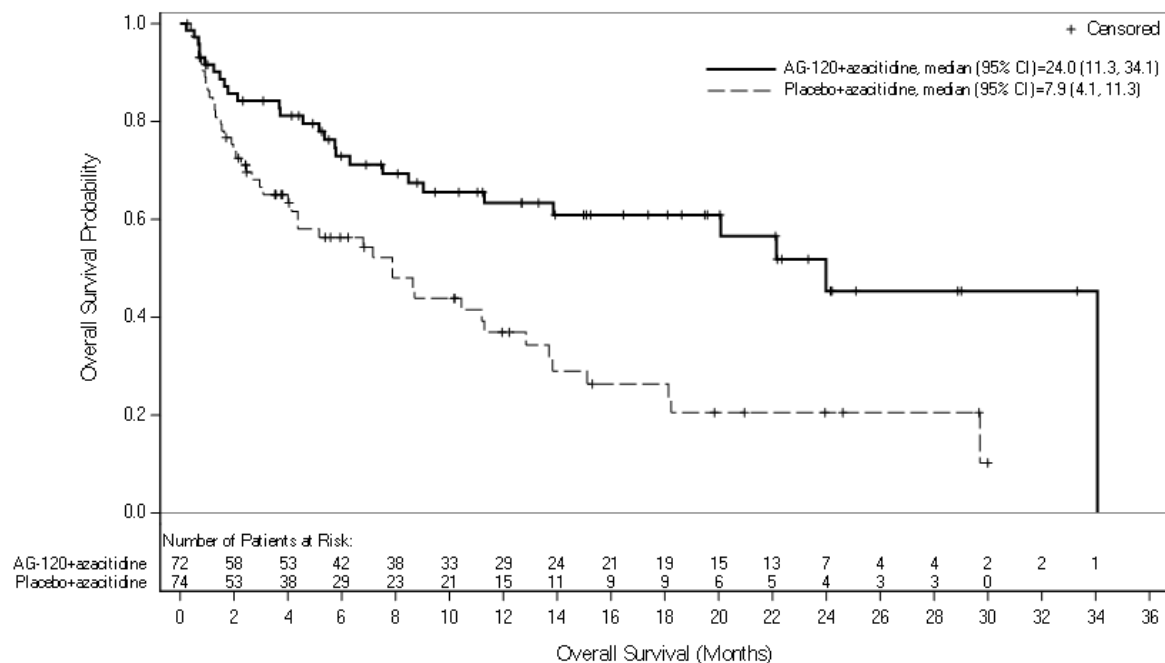
IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRh = remissione completa con recupero ematologico parziale; CRi = remissione completa con recupero ematologico incompleto; OS = sopravvivenza globale; PR = risposta parziale.

<sup>1</sup> Il rapporto di rischio è stimato utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato dai fattori di stratificazione della randomizzazione (stato LMA e area geografica) con PBO+AZA come denominatore.

<sup>2</sup> L'IC della percentuale viene calcolato con il metodo di Clopper e Pearson (binomiale esatto).

<sup>3</sup>La stima di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) per l'odds ratio è calcolata con PBO+AZA come denominatore.

**Figura 1: Grafico di Kaplan Meier della sopravvivenza globale (OS)**



AG120=ivosidenib

Un'analisi aggiornata della OS, condotta sul 64,2% (N = 95) degli eventi, ha confermato il beneficio in termini di sopravvivenza globale di Tibsovo in associazione con azacitidina rispetto al placebo in associazione con azacitidina, con una OS mediana di 29,3 mesi vs 7,9 mesi, rispettivamente (HR = 0,42; 95% CI: da 0,27 a 0,65).

#### Colangiocarcinoma precedentemente trattato, localmente avanzato o metastatico

L'efficacia di Tibsovo è stata valutata in uno studio clinico di fase 3 randomizzato (2:1), multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio AG120-C-005) su 185 pazienti adulti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico con mutazione di IDH1 R132 la cui malattia era progredita dopo almeno 1 ma non più di 2 precedenti regimi di trattamento, incluso almeno un regime contenente gemcitabina o 5-FU e una sopravvivenza attesa  $\geq 3$  mesi.

I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 500 mg di Tibsovo per via orale una volta al giorno o placebo abbinato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per numero di terapie precedenti (1 o 2). I pazienti idonei che erano stati randomizzati per il placebo sono stati autorizzati a passare alla somministrazione di Tibsovo dopo la progressione della malattia documentata con radiografia come valutato dal medico sperimentatore. Per tutti i soggetti è stata condotta l'analisi delle mutazioni geniche utilizzando il test OncoPrint Dx Target per la conferma centrale della mutazione IDH1 dalla biopsia del tessuto



tumorale.

L'età media era di 62 anni (intervallo: 33-83). La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (63%), il 57% era di etnia caucasica e il 37% aveva un indice di qualità della vita ECOG di 0 (37%) o 1 (62%). Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno 1 linea precedente di terapia sistemica e il 47% ha ricevuto due linee precedenti. La maggior parte dei pazienti presentava colangiocarcinoma intraepatico (91%) alla diagnosi e il 92% presentava metastasi. In entrambi i bracci, il 70% dei pazienti presentava una mutazione R132C, il 15% una mutazione R132L, il 12% una mutazione R132G, l'1,6% una mutazione R132S e l'1,1% una mutazione R132H.

La misura dell'esito di efficacia primario era la sopravvivenza senza progressione (PFS) determinata dal centro di radiologia indipendente (IRC) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1, che è stata definita come il tempo dalla randomizzazione alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa.

La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint di efficacia secondario. Come consentito dal protocollo, un'ampia percentuale (70,5%) di pazienti nel braccio di trattamento con placebo è passata alla somministrazione di Tibsovo in seguito alla progressione della malattia documentata con radiografia, come valutato dal medico sperimentatore.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 5.

**Tabella 5 - Risultati di efficacia in pazienti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico**

<b>Endpoint</b>	<b>Ivosidenib (500 mg al giorno)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Sopravvivenza senza progressione (PFS) secondo la valutazione IRC</b>	<b>N=124</b>	<b>N=61</b>
<b>Eventi, n (%)</b>	76 (61)	50 (82)
Malattia progressiva	64 (52)	44 (72)
Decesso	12 (10)	6 (10)
<b>PFS mediana, mesi (IC 95%)</b>	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
<b>Rapporto di rischio (IC 95%)<sup>1</sup></b>	0,37 (0,25, 0,54)	
<b>Valore p<sup>2</sup></b>	<0,0001	
<b>Tasso di PFS (%)<sup>3</sup></b>		
6 mesi	32,0	NS
12 mesi	21,9	NS
	<b>Ivosidenib (500 mg al giorno)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Sopravvivenza globale<sup>4</sup></b>	<b>N=126</b>	<b>N=61</b>
<b>Decessi, n (%)</b>	100 (79)	50 (82)
<b>OS mediana (mesi, IC 95%)</b>	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
<b>Rapporto di rischio (IC 95%)<sup>1</sup></b>	0,79 (0,56, 1,12)	
<b>Valore p<sup>2</sup></b>	0,093	

IRC = centro di radiologia indipendente; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.

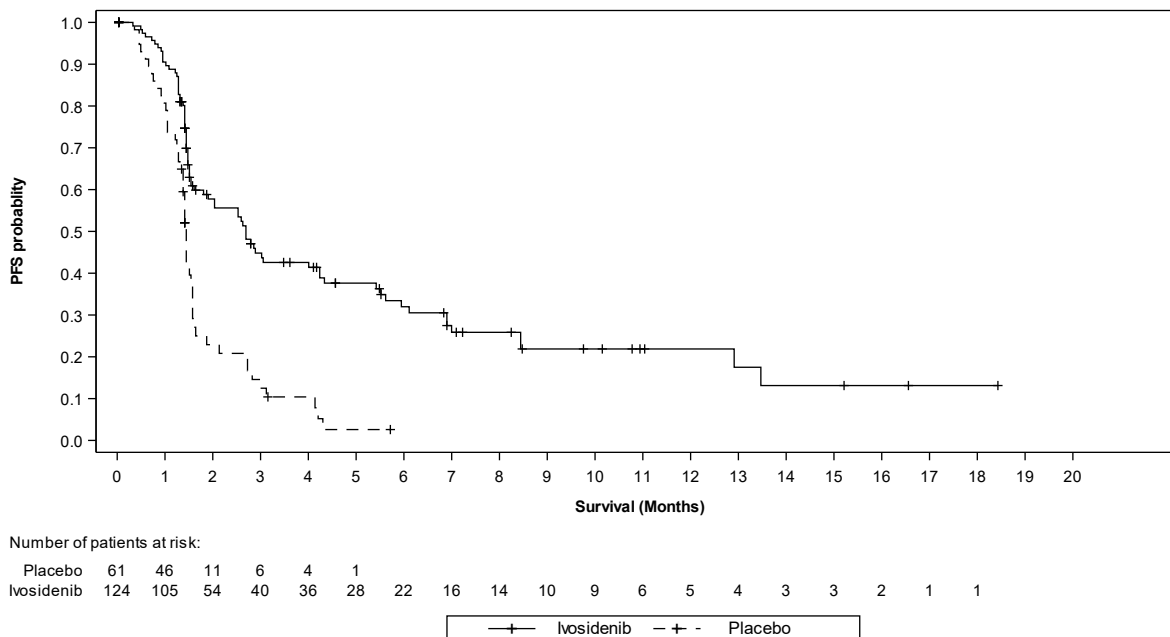
<sup>1</sup> Il rapporto di rischio è calcolato dal modello di regressione di Cox stratificato. Il fattore di stratificazione è il numero di linee terapeutiche precedenti alla randomizzazione.

<sup>2</sup> Il valore p è calcolato dal test dei ranghi logaritmici a 1 coda stratificato. Il fattore di stratificazione è il numero di linee terapeutiche precedenti alla randomizzazione.

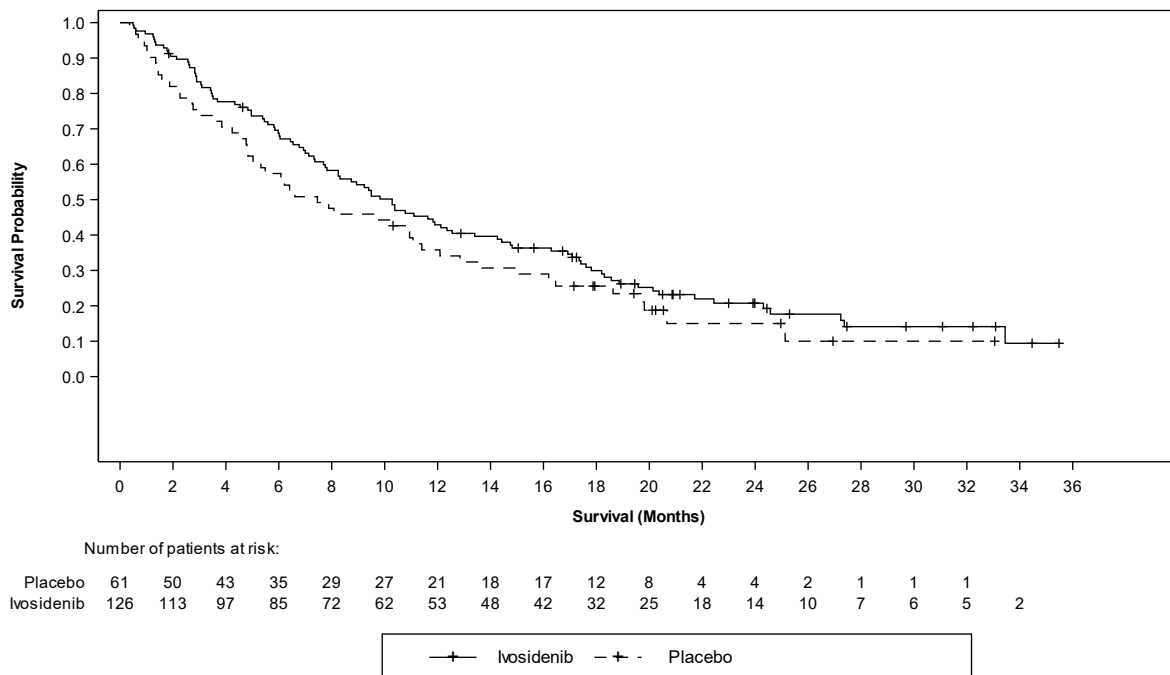
<sup>3</sup> In base alla stima di Kaplan-Meier. Nessun paziente randomizzato al placebo ha raggiunto una PFS di almeno 6 mesi.

<sup>4</sup> I risultati della OS si basano sull'analisi finale della OS (basata su 150 decessi; data limite per la valutazione dei dati: 30 maggio 2020) avvenuta 16 mesi dopo l'analisi finale della PFS (data limite per la valutazione dei dati: 31 gennaio 2019).

**Figura 2: Grafico di Kaplan Meier della sopravvivenza senza progressione per IRC**



**Figura 3: Grafico di Kaplan Meier della sopravvivenza globale**



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tibsovo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di tutte le condizioni comprese nella categoria delle neoplasie maligne (tranne i tumori del sistema nervoso centrale, le neoplasie dei tessuti emopoietico e linfoidi) e nel trattamento delle neoplasie maligne del sistema nervoso centrale.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tibsovo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Un totale di 10 studi clinici ha contribuito alla caratterizzazione della farmacologia clinica di ivosidenib. Sono stati condotti cinque studi su soggetti sani e tre su pazienti con neoplasie maligne in stadio avanzato, inclusi 2 studi su pazienti con colangiocarcinoma. Sono stati condotti due studi su pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con ivosidenib in associazione con azacitidina. Gli endpoint farmacocinetici sono stati valutati nel plasma e nelle urine. Gli endpoint farmacodinamici sono stati valutati nel plasma, nelle urine, nella biopsia del tumore e nel midollo osseo (solo per studi su pazienti con neoplasie maligne avanzate).

La farmacocinetica allo stato stazionario di ivosidenib 500 mg era comparabile tra i pazienti con LMA di nuova diagnosi e colangiocarcinoma.

### Assorbimento

Dopo una dose orale singola di 500 mg, il tempo mediano al raggiungimento della  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) è stato di circa 2 ore nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con una associazione di ivosidenib e azacitidina e nei pazienti con colangiocarcinoma.

Nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con una associazione di ivosidenib (dose giornaliera 500 mg) e azacitidina, la  $C_{max}$  media allo stato stazionario era 6.145 ng/ml (CV%: 34) e l'AUC media allo stato stazionario era 106.326 ng·hr/ml (CV%: 41).

Nei pazienti con colangiocarcinoma, la  $C_{max}$  media era 4.060 ng/ml (%CV: 45) dopo una singola dose di 500 mg e 4.799 ng/ml (CV%: 33) allo stato stazionario per 500 mg al giorno. L'AUC era 86.382 ng·hr/ml (CV%: 34).

I rapporti di accumulo erano di circa 1,6 per l'AUC e 1,2 per la  $C_{max}$  nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con una associazione di ivosidenib e azacitidina e di circa 1,5 per l'AUC e 1,2 per la  $C_{max}$  nei pazienti con colangiocarcinoma in un mese, quando ivosidenib è stato somministrato a 500 mg al giorno. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati raggiunti entro 14 giorni dalla somministrazione una volta al giorno.

Sono stati osservati aumenti significativi della  $C_{max}$  di ivosidenib (di circa il 98%; IC al 90%: 79, 119) e dell' $AUC_{inf}$  (di circa il 25%) dopo la somministrazione di una singola dose con un pasto ricco di grassi (da 900 a 1.000 calorie circa, dal 56% al 60% di grassi) in soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica della popolazione, il volume medio apparente di distribuzione di ivosidenib allo stato stazionario ( $V_c/F$ ) è 3,20 L/kg (CV%: 47,8) in pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con una associazione di ivosidenib e azacitidina e 2,97 L/kg (CV%: 25,9) in pazienti con colangiocarcinoma trattati con ivosidenib in monoterapia.

### Biotrasformazione

Ivosidenib era il componente predominante (> 92%) della radioattività totale nel plasma di soggetti sani. Viene metabolizzato principalmente dalle vie ossidative mediate in gran parte dal CYP3A4 con contributi minori dalla N-dealchilazione e dalle vie idrolitiche.

Ivosidenib induce CYP3A4 (compreso il proprio metabolismo), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e può indurre CYP2C19 e UGT. Pertanto, può ridurre l'esposizione sistemica ai substrati di questi enzimi (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6).

Ivosidenib inibisce la P-gp in vitro e ha il potenziale di indurre la P-gp. Pertanto, può alterare l'esposizione sistemica ai principi attivi che sono prevalentemente trasportati dalla P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I dati in vitro suggeriscono che ivosidenib ha il potenziale di inibire OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 a concentrazioni clinicamente rilevanti e può, pertanto, aumentare l'esposizione sistemica ai substrati OAT3, OATP1B1 o OATP1B3 (vedere paragrafi 4.5).

#### Eliminazione

Nei pazienti con LMA di nuova diagnosi trattati con una associazione di ivosidenib e azacitidina, la clearance apparente media di ivosidenib allo stato stazionario era di 4,6 L/ora (35%) con un'emivita terminale media di 98 ore (42%).

Nei pazienti con colangiocarcinoma, la clearance apparente media di ivosidenib allo stato stazionario era di 6,1 l/ora (31%) con un'emivita terminale media di 129 ore (102%).

Nei soggetti sani, nelle feci è stato riscontrato il 77% di una singola dose orale di ivosidenib, di cui il 67% è stato ritrovato immodificato. Nelle urine, è stato riscontrato circa il 17% di una singola dose orale, di cui il 10% è stato ritrovato immodificato.

#### Linearità/non linearità

L'AUC e la  $C_{max}$  di ivosidenib sono aumentate in modo non proporzionale alle dosi da 200 mg a 1.200 mg una volta al giorno (da 0,4 a 2,4 volte la dose raccomandata).

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ivosidenib in pazienti anziani fino a 84 anni. La farmacocinetica di ivosidenib nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni non è nota. (vedere paragrafo 4.2).

##### Compromissione renale

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ivosidenib in pazienti con compromissione renale lieve o moderata ( $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Non è nota la farmacocinetica di ivosidenib in pazienti con compromissione renale grave ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o compromissione renale che richiede dialisi (vedere paragrafo 4.2).

##### Compromissione epatica

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ivosidenib in pazienti con compromissione epatica lieve, in base alla classificazione NCI. La farmacocinetica di ivosidenib nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave non è nota nei pazienti con LMA di nuova diagnosi e con colangiocarcinoma (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati di PK in pazienti con compromissione epatica stratificata secondo la classificazione di Child-Pugh.

##### Altro

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ivosidenib in base a sesso, razza, peso corporeo o indice di qualità della vita ECOG.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Farmacologia di sicurezza

Il potenziale di ivosidenib per il prolungamento dell'intervallo QT è stato evidenziato in studi preclinici *in vitro* e *in vivo* a livelli plasmatici clinicamente rilevanti.

#### Tossicità per somministrazione ripetuta

Negli studi sugli animali a esposizioni clinicamente rilevanti, ivosidenib ha indotto anomalie ematologiche (ipocellularità del midollo osseo, deplezione linfoide, diminuzione della massa eritrocitaria insieme a ematopoiesi extramidollare nella milza), tossicità gastrointestinale, risultati tiroidei (ipertrofia/iperplasia delle cellule follicolari nei ratti), tossicità epatica (transaminasi elevate, aumento del peso, ipertrofia epatocellulare e necrosi nei ratti e ipertrofia epatocellulare associata ad aumento del peso del fegato nelle scimmie) e risultati renali (vacuolizzazione tubulare e necrosi nei ratti). Gli effetti tossici osservati sul sistema ematologico, sul sistema gastrointestinale e sui reni erano reversibili, mentre quelli osservati su fegato, milza e tiroide erano ancora presenti al termine del periodo di recupero.

#### Genotossicità e carcinogenicità

Ivosidenib non è risultato mutageno o clastogeno nei test di genotossicità *in vitro* e *in vivo* convenzionali.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con ivosidenib.

#### Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con ivosidenib. Nello studio di tossicità a dosi ripetute di 28 giorni nei ratti, è stata osservata atrofia uterina nelle femmine a livelli di dosaggio non tollerati di circa 1,7 volte l'esposizione clinica (basata sull'AUC) ed era reversibile dopo un periodo di recupero di 14 giorni. Nei maschi è stata osservata degenerazione testicolare a livelli di dosaggio non tollerati di circa 1,2 volte l'esposizione clinica (basata sull'AUC) negli animali sottoposti a eutanasia prematura.

Negli studi sullo sviluppo dell'embrione e del feto nei ratti, in assenza di tossicità materna si sono verificati un peso corporeo fetale inferiore e un'ossificazione scheletrica ritardata. Nei conigli sono stati osservati tossicità materna, aborti spontanei, diminuzione del peso corporeo fetale, aumento delle perdite post-impianto, ossificazione scheletrica ritardata e variazione dello sviluppo viscerale (milza piccola). Studi sugli animali indicano che ivosidenib attraversa la placenta e si trova nel plasma fetale. Nei ratti e nei conigli, i livelli di assenza di effetti avversi per lo sviluppo dell'embrione e del feto erano rispettivamente di 0,4 e 1,4 volte l'esposizione clinica (in base all'AUC).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Succinato di acetato di ipromellosa  
Silice colloidale, anidra  
Magnesio stearato  
Sodio laurilsolfato (E487)

## Film di rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Titanio biossido (E171)  
Lattosio monoidrato  
Triacetina  
Lacca di alluminio di color indaco-carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione a temperatura. Tenere il flacone ermeticamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) e rivestimento termosaldato a induzione rivestito in polietilene (PE). Ogni flacone contiene 60 compresse rivestite con film e un gel di silice essiccante in un contenitore in HDPE.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1728/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Tibsovo il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il materiale educativo è rivolto ai pazienti con LMA a cui è stato prescritto Tibsovo, per fornire ulteriori informazioni in merito all'importante rischio identificato di sindrome da differenziazione.



Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascun Stato Membro in cui Tibsovo è commercializzato, ai pazienti che dovrebbero assumere Tibsovo siano forniti i seguenti materiali educativi:

Il pacchetto informativo per il paziente:

- Foglio illustrativo
- Scheda di allerta per il paziente:
  - Informazioni per i pazienti con LMA che il trattamento con Tibsovo può causare sindrome da differenziazione.
  - Descrizione di segni o sintomi per quanto riguarda la sicurezza e quando cercare assistenza medica se si sospetta una sindrome da differenziazione.
  - Un messaggio di avvertimento che il paziente sta usando Tibsovo, per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza.
  - Dati di contatto del medico che ha prescritto Tibsovo.
  - Necessità di portare la scheda sempre con sé e di presentarla a qualsiasi operatore sanitario.

La scheda di allerta per il paziente sarà integrata nella confezione e il contenuto sarà concordato come parte dell'etichettatura (allegato III).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tibsovo 250 mg compresse rivestite con film  
ivosidenib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di ivosidenib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
60 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flacone ermeticamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1728/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tibsovo 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tibsovo 250 mg compresse rivestite con film  
ivosidenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di ivosidenib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

60 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flacone ermeticamente chiuso per proteggerlo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1728/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **SCHEDA DI ALLERTA DEL PAZIENTE – LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA**

**Tibsovo 250 mg compresse rivestite con film ivosidenib**

### **Informazioni per il paziente trattato per leucemia mieloide acuta**

**Questa scheda di allerta per il paziente contiene informazioni importanti per lei e per gli operatori sanitari su Tibsovo**

- Porti questa scheda con sé sempre
- Informi ogni medico, farmacista o infermiere che lei sta assumendo Tibsovo
- Contatti immediatamente un operatore sanitario e mostri la scheda di allerta per il paziente se manifesta uno dei sintomi elencati di seguito.
- Si assicuri di utilizzare l'ultima versione di questa scheda. Questa sarà quella trovata nella sua ultima scatola di compresse.

### **Il suo trattamento**

- Tibsovo è usato per il trattamento di adulti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA) ed è somministrato in associazione con un altro medicinale antitumorale chiamato "azacitidina". Tibsovo è utilizzato esclusivamente nei pazienti la cui LMA è correlata ad un cambiamento (mutazione) nella proteina IDH1.
- Tibsovo può causare **gravi effetti indesiderati** inclusa una grave condizione nota come **sindrome da differenziazione**.
- La sindrome da differenziazione può essere potenzialmente fatale se non trattata.
- La sindrome da differenziazione nei pazienti con LMA si è manifestata fino a 46 giorni dopo l'inizio del trattamento.

**Si rivolga urgentemente al medico** se manifesta uno dei seguenti **sintomi** della sindrome da differenziazione:

- febbre
- tosse
- problemi respiratori
- arrossamento cutaneo (rash)
- diminuzione della minzione
- vertigini o stordimento
- rapido aumento di peso
- gonfiore delle braccia o delle gambe

**Per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo di Tibsovo.**

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- I pazienti trattati con Tibsovo hanno manifestato sindrome da differenziazione che può essere potenzialmente fatale o letale se non trattata.
- La sindrome da differenziazione nei pazienti con LMA si è manifestata fino a 46 giorni dopo l'inizio del trattamento.
- La sindrome da differenziazione è associata alla rapida proliferazione e differenziazione delle cellule mieloidi.

I sintomi includono:



Leucocitosi non infettiva, edema periferico, piressia, dispnea, versamento pleurico, ipotensione, ipossia, edema polmonare, polmonite, versamento pericardico, eruzione cutanea, sovraccarico di liquidi, sindrome da lisi tumorale e aumento della creatinina.

- Se si sospetta la sindrome da differenziazione, somministrare i corticosteroidi sistemici e avviare il monitoraggio emodinamico fino alla risoluzione dei sintomi e per almeno 3 giorni.

**Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tibsovo.**

**Si prega di completare questa sezione**

Nome del paziente: \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_

Data di inizio e dose di Tibsovo: \_\_\_\_\_

Prescrittore/Contatto di emergenza ospedaliero: \_\_\_\_\_

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Tibsovo 250 mg compresse rivestite con film ivosidenib

▼ Prodotto sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Tibsovo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tibsovo
3. Come prendere Tibsovo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tibsovo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Tibsovo e a cosa serve**

##### **Cos'è Tibsovo**

Tibsovo contiene il principio attivo ivosidenib. È un medicinale utilizzato per il trattamento di tipi di tumori specifici che presentano una forma mutata (cambiata) del gene che produce una proteina nota come IDH1, che ha un ruolo importante nella produzione di energia per le cellule. Quando il gene IDH1 è mutato, la proteina IDH1 è alterata e non funziona correttamente, e questo provoca cambiamenti nella cellula che possono provocare lo sviluppo di cancro. Tibsovo blocca la forma mutata della proteina IDH1 e contribuisce al rallentamento o all'interruzione della crescita del cancro.

##### **A cosa serve Tibsovo**

Tibsovo è utilizzato per il trattamento negli adulti con:

- Leucemia mieloide acuta (LMA). Quando utilizzato per pazienti con LMA, Tibsovo viene somministrato in associazione con un altro medicinale antitumorale chiamato "azacitidina".
- Tumore delle vie biliari (conosciuto anche come "colangiocarcinoma"). Tibsovo è utilizzato da solo per il trattamento di pazienti il cui tumore delle vie biliari si è diffuso in altre parti del corpo e che sono stati trattati con almeno una terapia precedente.

Tibsovo è utilizzato esclusivamente nei pazienti con LMA o tumore delle vie biliari correlati a un cambiamento (mutazione) nella proteina IDH1.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Tibsovo**

Il medico effettuerà un test per verificare l'eventuale presenza di una mutazione nella proteina IDH1 prima di decidere se questo medicinale è il trattamento adatto alle sue condizioni.

**Non prenda Tibsovo:**

- se è **allergico** a **ivosidenib** o ad uno qualsiasi degli **altri componenti** di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta già assumendo medicinali come dabigatran (medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue), erba di San Giovanni (un rimedio erboristico utilizzato per la depressione e l'ansia), rifampicina (medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni batteriche) o alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina).
- se soffre di una cardiopatia presente fin dalla nascita chiamata "sindrome congenita dell'intervallo QT lungo".
- se ha un'anamnesi familiare caratterizzata da morte improvvisa o un battito cardiaco anomalo o irregolare nelle camere inferiori del cuore.
- se manifesta un'attività elettrica anomala grave del cuore che influisce sul battito cardiaco chiamata "prolungamento del QT".

Non prenda Tibsovo se uno dei casi precedenti si applica alla sua situazione. In caso di dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere.

**Avvertenze e precauzioni**

### **Sindrome da differenziazione in pazienti con LMA:**

Tibsovo può causare una condizione molto grave nota come **sindrome da differenziazione** nei pazienti affetti da LMA. Si tratta di una condizione che colpisce le cellule del sangue e che, se non trattata, può essere potenzialmente letale.

**Si rivolga subito a un medico** se si presenta uno dei seguenti sintomi dopo l'assunzione di Tibsovo:

- febbre,
- tosse,
- problemi respiratori,
- arrossamento cutaneo (rash),
- diminuzione della minzione,
- vertigini o stordimento,
- rapido aumento di peso
- gonfiore delle braccia o delle gambe.

Questi possono essere segni di sindrome da differenziazione.

La confezione contiene una scheda di allerta per il paziente da portare sempre con sé. Contiene informazioni importanti per lei e per il personale sanitario su cosa fare in caso di comparsa di uno dei sintomi della sindrome da differenziazione (vedere paragrafo 4).

### **Prolungamento dell'intervallo QTc:**

Tibsovo può causare una grave condizione nota come **prolungamento dell'intervallo QTc** che può causare battiti cardiaci irregolari e aritmie pericolose per la vita (attività elettrica anomala del cuore che ne influenza il ritmo). Il medico deve controllare l'attività elettrica del cuore prima e durante il trattamento con Tibsovo (vedere "Test regolari").

**Si rivolga subito a un medico** se, dopo aver preso Tibsovo, manifesta vertigini, stordimento, palpitazioni o svenimento (vedere anche il paragrafo 4).

Durante il trattamento, informi i medici che sta assumendo Tibsovo prima di iniziare a prendere nuovi medicinali poiché questi possono aumentare il rischio di aritmie cardiache.

Se manifesta uno qualsiasi dei gravi effetti indesiderati di cui sopra, oltre a prescriverle altri medicinali per il trattamento di tali malesseri, il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di Tibsovo per un breve periodo o di interromperla del tutto.

Si rivolga al medico **prima di prendere** Tibsovo se:

- ha **cardiopatie** o **problemi con livelli anomali di elettroliti** (come sodio, potassio, calcio o magnesio);
- sta **assumendo medicinali che possono avere degli effetti sul cuore** (ad esempio, quelli utilizzati per evitare l'insorgenza di aritmie denominati anti-aritmici, alcuni antibiotici, alcuni antimicotici e i medicinali utilizzati per prevenire nausea e vomito - vedere "Altri medicinali e Tibsovo");
- ha problemi renali;
- ha problemi epatici.

### **Test regolari**

Sarà monitorato con particolare attenzione dal medico prima e durante il trattamento con Tibsovo. Dovrà sottoporsi regolarmente a elettrocardiogrammi (ECG; una registrazione dell'attività elettrica del cuore) per il monitoraggio del battito cardiaco. Le verrà prescritto un ECG prima di iniziare il trattamento con Tibsovo, una volta a settimana per le prime tre settimane di trattamento e poi una volta al mese. Possono essere richiesti ulteriori ECG come indicato dal medico. Se inizia ad assumere medicinali che possono avere effetti sul cuore, le verrà prescritto un ECG prima di iniziare e durante il trattamento con il nuovo medicinale secondo necessità.

Dovrà anche fare degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento con Tibsovo e poi regolarmente.

Se necessario, il medico può ridurre il dosaggio di Tibsovo oppure interromperne l'assunzione temporaneamente o completamente.

### **Bambini ed adolescenti**

**Non** dare questo medicinale ai bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché non vi sono informazioni sull'utilizzo di tale medicinale in questa fascia d'età.

### **Altri medicinali e Tibsovo**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. L'assunzione di altri farmaci potrebbe ridurre l'efficacia di Tibsovo o aumentare il rischio di effetti collaterali, oppure Tibsovo potrebbe influire sull'efficacia degli altri medicinali.

In particolare, deve **informare il medico** se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali riportati seguito affinché il medico possa decidere se occorre modificare il trattamento:

- **antibiotici** utilizzati per infezioni batteriche (ad esempio eritromicina, claritromicina, benzilpenicillina, ciprofloxacina, levofloxacina);
- **warfarin** (usato per prevenire coaguli nel sangue);
- **medicinali utilizzati per le micosi** (ad esempio itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo, isavuconazolo, posaconazolo, voriconazolo);
- **medicinali che hanno effetti sul battito cardiaco** conosciuti come anti-aritmici (ad esempio diltiazem, verapamil, chinidina);
- **medicinali utilizzati per interrompere nausea e vomito** conosciuti come antiemetici (ad esempio aprepitant, ondansetron, tropisetron, granisetron);
- **medicinali utilizzati dopo trapianti di organi** conosciuti come immunosoppressori (ad esempio ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **medicinali utilizzati per l'HIV** (ad esempio raltegravir, ritonavir);
- **alfentanil** (utilizzato per l'anestesia in chirurgia);
- **fentanyl** (utilizzato come analgesico per dolori forti);
- **pimozide** (utilizzato per schizofrenia);
- **antitumorali** (ad esempio ciclofosfamida, ifosfamida, paclitaxel);
- **metadone** (utilizzato per trattamento sostitutivo per la dipendenza da eroina o morfina, o per dolori forti);
- **medicinali utilizzati per il diabete di tipo 2** (ad esempio pioglitazone, repaglinide);
- **omeprazolo** (utilizzato per ulcere gastriche e reflusso gastroesofageo);
- **furosemide** (utilizzata per l'accumulo di liquido noto come edema);
- **medicinali utilizzati per ipercolesterolemia** noti come statine (ad esempio atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina);
- **lamotrigina** (utilizzata per l'epilessia).

### **Tibsovo con cibo e bevande**

**Non** mangiare pompelmo né bere succo di pompelmo durante il trattamento con Tibsovo poiché può compromettere l'efficacia di questo medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Si consiglia di non usare Tibsovo in gravidanza poiché può danneggiare il feto. Prima di iniziare il trattamento con Tibsovo, le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza e devono evitare una gravidanza durante la terapia.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Si rivolga subito al medico o all'infermiere se rimane incinta durante il trattamento con Tibsovo.

### Contracezione

Tibsovo non deve essere usato in gravidanza perché può danneggiare il feto. Le donne in età fertile o gli uomini con compagne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci per evitare la gravidanza durante il trattamento con Tibsovo e per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Tibsovo può compromettere il corretto funzionamento dei contraccettivi ormonali. Se lei o il suo partner usate un contraccettivo ormonale (ad esempio, pillole anticoncezionali o cerotti o impianti contraccettivi), deve **anche usare un contraccettivo di barriera** (ad esempio, preservativi o diaframma) per evitare una gravidanza. Si rivolga al medico o all'infermiere per informazioni sul metodo contraccettivo più adatto alle sue esigenze.

#### Allattamento

Non esistono informazioni sull'eventuale trasmissione di Tibsovo con il latte materno. **Non** allattare-durante il trattamento con Tibsovo e per almeno 1 mese dopo la somministrazione dell'ultima dose.

#### Fertilità

Non è noto se Tibsovo possa avere effetto sulla fertilità. In caso di timori per la fertilità durante l'assunzione di Tibsovo consulti il medico.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di malessere dopo aver preso Tibsovo, non guidi veicoli né usi macchinari finché non si sente di nuovo bene.

#### **Tibsovo contiene lattosio e sodio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni compressa, quindi è essenzialmente "senza di sodio".

### **3. Come prendere Tibsovo**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

La dose raccomandata è **2 compresse** (ivosidenib 500 mg) da assumere una volta al giorno sempre più o meno **alla stessa ora**.

Il medico può somministrarle **1 compressa** (ivosidenib 250 mg) se sta **assumendo altri medicinali** o per aiutarla **a sopportare meglio alcuni possibili effetti indesiderati**.

- Prenda le compresse **senza cibo**. Non mangi nulla per **2 ore prima e 1 ora** dopo l'assunzione delle compresse.
- Le compresse devono essere ingerite intere con l'acqua.
- **Non** ingerisca l'**essiccante** presente nel flacone. L'essiccante aiuta a proteggere le compresse dall'umidità (vedere paragrafo 5 e paragrafo 6).
- Se vomita dopo l'assunzione della solita dose, **non** prenda compresse aggiuntive. Prenda la dose successiva come di consueto il giorno seguente.

#### **Se prende più Tibsovo di quanto deve**

Se prende accidentalmente più compresse di quanto prescritto dal medico, **si rivolga subito al medico** portando il flacone del medicinale con lei.

#### **Se dimentica di prendere Tibsovo**

Se dimentica o non assume una dose alla solita ora, prenda le compresse prima possibile a meno che la dose successiva non sia prevista entro 12 ore. **Non** prenda due dosi nell'arco di 12 ore. Prenda la dose successiva come di consueto il giorno seguente.

#### **Per quanto tempo prendere Tibsovo**

Deve continuare a prendere questo medicinale finché il medico non le dice di interromperne l'assunzione. **Non** smetta di prendere le compresse prima di parlarne con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Effetti indesiderati gravi**

**Si rivolga subito al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.** I sintomi elencati di seguito possono essere dovuti a condizioni gravi note come **sindrome da differenziazione** o **prolungamento dell'intervallo QTc**, entrambe potenzialmente fatali:

##### **Sindrome da differenziazione:**

Si rivolga subito a un medico se si presenta uno dei seguenti sintomi:

- febbre,
- tosse,
- problemi respiratori,
- eruzione cutanea,
- diminuzione della minzione,
- vertigini o stordimento,
- rapido aumento di peso
- gonfiore delle braccia o delle gambe.

Alcuni o tutti questi sintomi possono essere segni di una condizione chiamata sindrome da differenziazione (può interessare più di 1 persona su 10).

La sindrome da differenziazione nei pazienti con LMA si è manifestata fino a 46 giorni dopo l'inizio di Tibsovo.

##### **- Problemi del ritmo cardiaco (prolungamento dell'intervallo QTc)**

Si rivolga subito al medico se si verificano cambiamenti nel battito cardiaco o se si avvertono: vertigini, giramenti di testa o svenimenti. Questi possono essere i segni di un problema cardiaco chiamato prolungamento del QT (può interessare più di 1 persona su 10).

##### **Altri effetti indesiderati**

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

##### **Per i pazienti con LMA**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- vomito;
- neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combatte le infezioni);
- trombocitopenia (bassi livelli di piastrine nel sangue che possono provocare emorragie e lividi);
- leucocitosi (alti livelli di globuli bianchi);
- insonnia (difficoltà a dormire);



- dolore alle estremità, dolori articolari;
- mal di testa;
- mal di schiena.

**Comuni** (possono interessare più di 1 persona su 100):

- dolore della bocca o della gola.
- leucopenia (bassi livelli di globuli bianchi).

### **Per i pazienti con tumore delle vie biliari**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- affaticamento;
- nausea;
- dolore addominale;
- diarrea;
- riduzione dell'appetito;
- ascite (accumulo di liquido nell'addome);
- vomito;
- anemia (bassi livelli di globuli rossi);
- mal di testa;
- cambiamenti nei test di funzionalità epatica (aumento dell'aspartato aminotransferasi);
- neuropatia periferica (danni ai nervi delle braccia e delle gambe che causano dolore o intorpidimento, bruciore e formicolio).
- eruzione cutanea
- aumento della bilirubina nel sangue (un prodotto di degradazione dei globuli rossi) che può causare ingiallimento della pelle e degli occhi.

**Comuni** (possono interessare più di 1 persona su 100):

- diminuzione della conta dei globuli bianchi;
- diminuzione della conta piastrinica;
- alterazioni dei test di funzionalità epatica (aumento dell'alanina aminotransferasi);
- svenimenti;
- iperbilirubinemia (alti livelli di bilirubina nel sangue);
- ittero colestatico (accumulo di bile con conseguente ingiallimento della pelle o degli occhi).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Tibsovo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione a temperatura. Tenga il flacone ermeticamente chiuso per proteggerlo dall'umidità. Tenga l'essiccante all'interno del flacone (vedere paragrafo 6).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Tibsovo

- Il principio attivo è ivosidenib. Ogni compressa contiene 250 milligrammi di ivosidenib.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, ipromellosa acetato succinato, silice colloidale anidra, magnesio stearato, laurilsolfato di sodio (E487), ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato, lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132) (vedere paragrafo 2 "Tibsovo contiene lattosio e sodio").

### Descrizione dell'aspetto di Tibsovo e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film sono blu di forma ovale con impresso "IVO" su un lato e "250" sull'altro lato.
- Tibsovo è disponibile in flaconi di plastica contenenti 60 compresse rivestite con film e un essiccante. I flaconi sono confezionati in una scatola di cartone; ogni scatola contiene 1 flacone.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Francia

### Produttore

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

#### **Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

#### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

#### **Österreich**

Servier Austria GmbH

Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

**Francia**

Les Laboratoires Servier

Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.

Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda

Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL

Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy

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

**Sverige**

Servier Sverige AB

Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)1753 666409

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in data**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'UE/EEA sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.