

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тибсово, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ивосидениб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг ивосидениба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «IVO» на одной стороне и «250» – на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тибсово в комбинации с азациитидином показан к применению для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) R132, которым не показана стандартная индукционная химиотерапия (см. раздел 5.1).

Препарат Тибсово в режиме монотерапии показан к применению для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой с мутацией в гене IDH1 R132, ранее получавших лечение, как минимум, в рамках одной линии системной терапии (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Перед началом приема препарата Тибсово требуется подтвердить наличие у пациентов мутации в гене IDH1 R132 с использованием подходящего диагностического теста.

Режим дозирования

Острый миелоидный лейкоз

Рекомендуемая доза ивосидениба составляет 500 мг (2 таблетки по 250 мг) внутрь один раз в сутки.

Прием ивосидениба начинают в день 1 цикла 1 в комбинации с азациитидином, который вводят в дозе 75 мг/м² в соответствии с площадью поверхности тела внутривенно или подкожно один раз в сутки в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла. В первом цикле лечения

азацитидин следует вводить в 100 % дозе. Рекомендуется проводить не менее 6 циклов лечения.

Информацию о режиме дозирования и способе применения азацитидина см. в его общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не перестанет переносить терапию.

Холангиокарцинома

Рекомендуемая доза ивосидениба составляет 500 мг (2 таблетки по 250 мг) внутрь один раз в сутки.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не перестанет переносить терапию.

Пропуск или задержка очередного приема препарата

Если прием препарата пропущен или не осуществлен в обычное время, его следует принять как можно скорее в пределах 12 часов от назначенного времени. Интервал между двумя приемами препарата должен быть не менее 12 часов. Следующий прием препарата необходимо осуществить в обычное время на следующий день.

При возникновении рвоты повторный прием препарата не требуется. Следующий прием препарата необходимо осуществить в обычное время на следующий день.

Меры предосторожности перед применением и мониторинг

Перед началом лечения необходимо провести электрокардиографическое исследование (ЭКГ). Продолжительность интервала QT, откорректированного по частоте сердечных сокращений (QTc), перед началом лечения должна составлять менее 450 мс, а при выявлении его удлинения следует тщательно оценить соотношение польза/риск начала лечения ивосиденибом. Если продолжительность интервала QTc составляет от 480 мс до 500 мс, начинать терапию ивосиденибом допустимо только в исключительных случаях и при условии тщательного мониторинга.

Следует проводить регистрацию ЭКГ до начала лечения, по меньшей мере еженедельно в течение первых 3 недель лечения и ежемесячно в последующем, если продолжительность интервала QTc не будет превышать 480 мс. Отклонения продолжительности интервала QTc требуют незамедлительной коррекции (см. таблицу 1 и раздел 4.4). При наличиистораживающих симптомов по клиническим показаниям следует проводить ЭКГ.

Совместное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QTc, или умеренных/сильных ингибиторов CYP3A4 может повысить риск удлинения интервала QTc, и их приема следует по возможности избегать во время лечения препаратом Тибсово. Если применение подходящей альтернативной терапии невозможно, необходимо соблюдать осторожность при проведении лечения и проводить тщательный мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QTc перед началом совместного применения вышеуказанных препаратов, и далее проводить еженедельный мониторинг в течение как минимум 3 недель, а затем с учетом клинических показаний (см. информацию ниже и разделы 4.4, 4.5 и 4.8).

Общий и биохимический анализы крови следует выполнять перед началом терапии препаратом Тибсово, по меньшей мере, один раз в неделю в течение первого месяца лечения, один раз в две недели в течение второго месяца лечения и во время каждого визита к врачу в течение всего периода терапии при наличии клинических показаний.

Модификация дозы при одновременном применении умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4

При невозможности избежать применения умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 рекомендуемую дозу ивосидениба следует снизить до 250 мг (1 таблетка 250 мг) один раз в

сутки. При отмене умеренного или сильного ингибитора СYP3A4 дозу ивосидениба необходимо повысить до 500 мг после по меньшей мере 5 периодов полувыведения ингибитора СYP3A4 (см. информацию выше и разделы 4.4 и 4.5).

Модификации дозы и рекомендации в случае развития нежелательных реакций

Таблица 1. Рекомендуемая модификация дозы при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция	Рекомендуемые действия
Дифференцировочный синдром (см. разделы 4.4 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • При подозрении на дифференцировочный синдром следует вводить системные глюкокортикостероиды в течение 3 дней с последующим постепенным снижением дозы после исчезновения симптомов. Преждевременная отмена может привести к рецидиву симптомов. • Проводить контроль параметров гемодинамики до разрешения симптомов и как минимум в течение 3 дней после этого. • При персистировании выраженных признаков/симптомов более 48 часов после назначения системных глюкокортикостероидов следует временно прекратить применение препарата Тибсово. • Когда симптомы станут умеренными или менее выраженными, а также при улучшении клинического состояния пациента, следует возобновить терапию ивосиденибом в дозе 500 мг 1 раз в сутки.
Лейкоцитоз (количество лейкоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютное увеличение общего количества лейкоцитов на $>15 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня, см. разделы 4.4 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Начать лечение гидроксикарбамидом согласно стандарту оказания медицинской помощи, принятом в медицинском учреждении, и лейкаферез по клиническим показаниям. • Следует снижать дозу гидроксикарбамида только после уменьшения выраженности или исчезновения признаков лейкоцитоза. Преждевременная отмена данного препарата может привести к рецидиву. • Если после начала применения гидроксикарбамида выраженность лейкоцитоза не уменьшается, терапию препаратом Тибсово следует временно прекратить. • После исчезновения лейкоцитоза следует возобновить терапию ивосиденибом в дозе 500 мг 1 раз в сутки.
Удлинение интервала QTc от > 480 до 500 мс (степень 2, см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует контролировать и проводить коррекцию уровней электролитов в соответствии с клиническими показаниями.

	<ul style="list-style-type: none"> • Пересмотреть и скорректировать сопутствующую терапию препаратами, способными удлинять интервал QTc (см. раздел 4.5). • Следует временно прекратить применение препарата Тибсово до уменьшения интервала QTc ≤ 480 мс. • После снижения продолжительности интервала QTc ≤ 480 мс следует возобновить терапию ивосиденибом в дозе 500 мг один раз в сутки. • Контролировать ЭКГ по меньшей мере один раз в неделю в течение 3 недель и при наличии клинических показаний после снижения продолжительности интервала QTc ≤ 480 мс.
Удлинение интервала QTc > 500 мс (степень 3, см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует контролировать и проводить коррекцию уровней электролитов в соответствии с клиническими показаниями. • Пересмотреть и скорректировать сопутствующую терапию препаратами, способными удлинять интервал QTc (см. раздел 4.5). • Следует временно прекратить применение препарата Тибсово и контролировать ЭКГ каждые 24 часа до возвращения продолжительности интервала QTc в пределы отклонения в 30 мс от исходного уровня или к значению ≤ 480 мс. • В случае удлинения интервала QTc > 550 мс в дополнение к уже запланированному прекращению приема ивосидениба следует рассмотреть возможность непрерывного электрокардиографического мониторинга до возвращения интервала QTc к значению < 500 мс. • После возвращения интервала QTc в пределы отклонения в 30 мс от исходного уровня или к значению ≤ 480 мс следует возобновить терапию ивосиденибом в дозе 250 мг один раз в сутки. • Следует контролировать параметры ЭКГ по меньшей мере один раз в неделю в течение 3 недель и по клиническим показаниям после возвращения интервала QTc в пределы отклонения в 30 мс от исходного уровня или к значению ≤ 480 мс. • При выявлении альтернативной этиологии удлинения интервала QTc дозу ивосидениба можно увеличить до 500 мг один раз в сутки.

Удлинение интервала QTc с признаками/симптомами угрожающей жизни желудочковой аритмии (степень 4, см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует прекратить терапию и вводить ибупрофен на постоянной основе.
Другие нежелательные реакции степени 3 или выше	<ul style="list-style-type: none"> • Следует временно прекратить применение препарата Тибсово до тех пор, пока токсичность не уменьшится до степени 1 или ниже, или до исходного уровня, после чего возобновить терапию в дозе 500 мг в сутки (токсичность 3 степени) или 250 мг в сутки (токсичность 4 степени). • При втором проявлении токсичности 3 степени, следует снизить дозу препарата Тибсово до 250 мг в сутки до разрешения токсичности, потом возобновите применение в дозе 500 мг в сутки. • При третьем проявлении токсичности 3 степени или повторном проявлении токсичности 4 степени, следует прекратить применение препарата Тибсово на постоянной основе.

Степень 1 — легкая, степень 2 — средняя, степень 3 — тяжелая, степень 4 — угрожающая жизни.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет) не требуется (см. разделы 4.8 и 5.2). Данные по применению у пациентов в возрасте 85 лет и старше отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов нарушением функции почек легкой (рСКФ ≥ 60 - < 90 мл/мин/1,73 м²) или средней (рСКФ ≥ 30 - < 60 мл/мин/1,73 м²) степени не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) не определена. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Тибсово у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и тщательно мониторировать состояние пациентов этой группы (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функций печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлд-Пью) не определена. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Тибсово у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени и тщательно мониторировать состояние пациентов этой группы (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Тибсово у детей и подростков < 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки принимают один раз в сутки, каждый раз примерно в одно и то же время. Пациенты должны воздерживаться от приема пищи в течение 2 часов до и 1 часа после

приема таблеток (см. раздел 5.2). Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Пациентам необходимо рекомендовать избегать употребления грейпфрутов и грейпфрутового сока во время лечения (см. раздел 4.5). Также их необходимо предупредить о недопустимости проглатывания силикагелевого влагопоглотителя, находящегося во флаконе с таблетками (см. раздел 6.5).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ивосиденибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение сильных индукторов CYP3A4 или дабигатрана (см. раздел 4.5).
- Врожденный синдром удлиненного интервала QT.
- Семейный анамнез внезапной смерти или полиморфной желудочковой тахикардии.
- Продолжительность интервала QT/QTc > 500 мс, независимо от метода расчета скорректированного интервала (см. разделы 4.2 и 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дифференцировочный синдром у пациентов с острым миелоидным лейкозом

Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома после начала лечения ивосиденибом (см. раздел 4.8). Данный синдром может угрожать жизни или приводить к смерти в отсутствие лечения (см. информацию ниже и раздел 4.2). Дифференцировочный синдром связан с быстрой пролиферацией и дифференцировкой миелоидных клеток. Его симптомы включают: неинфекционный лейкоцитоз, периферические отеки, лихорадку, одышку, плевральный выпот, артериальную гипотензию, гипоксию, отек легких, пневмонит, перикардальный выпот, сыпь, гиперволемию, синдром лизиса опухоли и повышенный уровень креатинина.

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах дифференцировочного синдрома, необходимости немедленного обращения к лечащему врачу в случае их возникновения и необходимости постоянно иметь при себе памятку для пациента.

При подозрении на дифференцировочный синдром следует вводить системные глюкокортикостероиды и контролировать параметры гемодинамики до разрешения симптомов как минимум в течение 3 дней.

При развитии лейкоцитоза следует начать терапию гидроксикарбамидом согласно стандарту оказания медицинской помощи, принятому в медицинском учреждении, и лейкофerez по клиническим показаниям (см. раздел 4.2).

Дозы глюкокортикостероидов и гидроксикарбамида допускается снижать только после разрешения симптомов. Симптомы дифференцировочного синдрома могут рецидивировать при преждевременной отмене глюкокортикостероидов и/или гидроксикарбамида. При персистировании тяжелых симптомов более 48 часов после начала применения системных глюкокортикостероидов лечение ивосиденибом следует временно прекратить, его можно возобновить в дозе 500 мг один раз в сутки при уменьшении выраженности симптомов до умеренной или более слабой степени и улучшении клинического состояния пациента.

Удлинение интервала QTc

Сообщалось о случаях удлинения интервала QTc при лечении ивосиденибом (см. раздел 4.8).

Следует проводить ЭКГ до начала лечения, по меньшей мере еженедельно в течение первых 3 недель терапии и ежемесячно в последующем, если продолжительность интервала QTc не будет превышать 480 мс (см. раздел 4.2). Любые отклонения требуют принятия незамедлительных мер (см. раздел 4.2). В случае типичной симптоматики следует назначать ЭКГ по клиническим показаниям. В случае обильной рвоты и/или диареи необходимо

провести оценку нарушений электролитного баланса сыворотки крови, особенно гипокалиемии и гипомagneмии.

Пациентов следует информировать о риске удлинения интервала QT, его симптомах (сердцебиение, головокружение, обморок или даже остановка сердца), а также необходимости немедленного обращения к врачу в случае их возникновения.

Совместное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QTс, или умеренных/сильных ингибиторов СYP3A4 может повышать риск удлинения интервала QTс. Во время лечения препаратом Тибсово следует по возможности избегать совместного применения вышеупомянутых лекарственных препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при проведении лечения и тщательно мониторировать параметры ЭКГ пациентов на предмет удлинения интервала QTс в отсутствие подходящего альтернативного лечения. Оценку параметров ЭКГ следует проводить до начала совместного применения, еженедельно в течение как минимум 3 недель и далее по клиническим показаниям. При невозможности избежать применения умеренных или сильных ингибиторов СYP3A4 дозу ивосидениба следует снизить до 250 мг один раз в сутки (см. разделы 4.2 и 4.5 мг).

Если введение фуросемида (субстрат OAT3) клинически показано для лечения симптомов дифференцировочного синдрома, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления возможного нарушения электролитного баланса и удлинения интервала QTс.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью или нарушениями электролитного баланса также необходим тщательный мониторинг с периодической регистрацией ЭКГ и контролем уровней электролитов во время лечения ивосиденибом.

Лечение препаратом Тибсово требуется прекратить на постоянной основе в случае удлинения интервала QTс с наличием симптомов угрожающей жизни аритмии (см. раздел 4.2).

Ивосидениб следует с осторожностью применять у пациентов с уровнем альбумина ниже нормы или недостаточной массой тела.

Нарушение функции почек тяжелой степени

Безопасность и эффективность ивосидениба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) не установлены. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Тибсово у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и тщательно мониторировать состояние пациентов этой группы см. разделы 4.2 и 5.2).

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность ивосидениба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлду-Пью) не установлены. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Тибсово у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени и тщательно мониторировать состояние пациентов этой группы (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препарат Тибсово следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлду-Пью) (см. раздел 4.8).

Субстраты изофермента СYP3A4

Ивосидениб индуцирует СYP3A4 и поэтому способен снижать системную экспозицию субстратов СYP3A4.

При невозможности избежать применения итраконазола или кетоконазола следует проводить мониторинг на предмет снижения противогрибковой эффективности данных препаратов (см. раздел 4.5).

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность перед началом лечения препаратом Тибсово и избегать возникновения беременности во время терапии (см. раздел 4.6).

Женщины, способные к деторождению, и мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Тибсово и не менее 1 месяца после приема последней дозы.

Ивосидениб способен снижать системные концентрации гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется одновременное использование барьерного метода контрацепции (см. разделы 4.5 и 4.6).

Вспомогательные вещества

Непереносимость лактозы

Препарат Тибсово содержит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на ивосидениб

Сильные индукторы CYP3A4

Ивосидениб является субстратом CYP3A4. Ожидается, что совместное применение сильных индукторов CYP3A4 (например, карбамазепина, фенobarбитала, фенитоина, рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) снизит концентрацию ивосидениба в плазме, в связи с этим совместное применение вышеуказанных препаратов с препаратом Тибсово противопоказано. (см. раздел 4.3). Клинические исследования фармакокинетики ивосидениба в присутствии индуктора CYP3A4 не проводили.

Умеренные или сильные ингибиторы CYP3A4

Однократное введение ивосидениба в дозе 250 мг и введение итраконазола в дозе 200 мг один раз в сутки в течение 18 дней здоровым добровольцам увеличивало AUC ивосидениба на 169% (90% ДИ: 145, 195), не изменяя C_{max} . Совместное применение с умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4 повышает концентрацию ивосидениба в плазме. Это способно повысить риск удлинения интервала QTc, поэтому во время лечения препаратом Тибсово следует по возможности рассматривать подходящие альтернативные лекарственные препараты, которые не являются умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4. Необходимо соблюдать осторожность при проведении лечения и тщательно контролировать параметры ЭКГ пациентов на предмет удлинения интервала QTc в отсутствие подходящего альтернативного лечения. При невозможности избежать применения умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 дозу ивосидениба следует снизить до 250 мг один раз в сутки (см. разделы 4.2 и 4.4).

- К умеренным ингибиторам CYP3A4 относятся: апрепитант, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, грейпфрут и грейпфрутовый сок, изавуконазол, верапамил.
- К сильным ингибиторам CYP3A4 относятся: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ритонавир, вориконазол.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QTc

Совместное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QTс (например, антиаритмических средств, фторхинолонов, антагонистов 5-HT₃-рецепторов, противогрибковых средств группы триазолов), может повышать риск удлинения интервала QTс, такого применения следует по возможности избегать во время лечения препаратом Тибсово. Необходимо соблюдать осторожность при проведении лечения и тщательно контролировать параметры ЭКГ на предмет удлинения интервала QTс в отсутствие подходящего альтернативного лечения (см. разделы 4.2 и 4.4).

Влияние ивосидениба на другие лекарственные препараты

Взаимодействие с транспортерами

Ивосидениб ингибирует Р-гр и может индуцировать Р-гр. Таким образом, он способен изменять системную экспозицию действующих веществ, транспортируемых преимущественно Р-гр (например, дабигатран). Совместное применение дабигатрана противопоказано (см. раздел 4.3).

Ивосидениб ингибирует ОАТ3, полипептид 1В1, транспортирующий органические анионы (ОАТР1В1), и полипептид 1В3, транспортирующий органические анионы (ОАТР1В3). Следовательно, он способен повысить системную экспозицию субстратов ОАТ3 или ОАТР1В1/1В3. Совместного применения субстратов ОАТ3 (например, бензилпенициллина, фуросемида) или чувствительных субстратов ОАТР1В1/1В3 (например, аторвастатина, правастатина, розувастатина) во время лечения препаратом Тибсово следует по возможности избегать (см. раздел 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при проведении лечения в отсутствие подходящих альтернатив.

Если введение фуросемида (субстрат ОАТ3) клинически показано для лечения симптомов дифференцировочного синдрома, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления возможного нарушения электролитного баланса и удлинения интервала QTс.

Индукция ферментов

Ферменты системы цитохрома P450 (CYP)

Ивосидениб индуцирует CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и может индуцировать CYP2C19. Следовательно, он способен снизить системную экспозицию субстратов этих ферментов. Следует рассмотреть применение подходящих альтернатив, которые не являются субстратами CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 или CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном или субстратами CYP2C19, во время лечения препаратом Тибсово. При невозможности избежать применения таких лекарственных препаратов следует проводить мониторинг на предмет потери эффективности субстратов (см. раздел 5.2).

- К субстратам CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном относятся: алфентанил, циклоспорин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус.
- К субстратам CYP2B6 с узким терапевтическим диапазоном относятся: циклофосфамид, ифосфамид, метадон.
- К субстратам CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном относятся: паклитаксел, пиоглитазон, репаглинид.
- К субстратам CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном относятся: фенитоин, варфарин.
- К субстратам CYP2C19 относится: омепразол.

Итраконазол или кетоконазол не следует совместно применять с лекарственным препаратом Тибсово из-за ожидаемого снижения противогрибковой эффективности этих препаратов.

Ивосидениб способен снижать системную концентрацию гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется одновременное использование барьерного метода контрацепции во

время лечения и не менее 1 месяца после приема последней дозы ивосидениба (см. разделы 4.4 и 4.6).

Уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УГТ)

Ивосидениб способен индуцировать УГТ и поэтому может снижать системную экспозицию субстратов этих ферментов (например, ламотриджина, ралтегравира). Следует рассмотреть применения подходящих альтернатив, не являющихся субстратами УГТ, во время лечения препаратом Тибсово. При невозможности избежать применения таких лекарственных препаратов следует проводить мониторинг на предмет снижения эффективности субстратов УГТ (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность перед началом лечения препаратом Тибсово и избегать возникновения беременности во время терапии (см. раздел 4.4).

Женщины, способные к деторождению, и мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Тибсово и не менее 1 месяца после приема последней дозы.

Ивосидениб способен снижать системную концентрацию гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется одновременное использование альтернативных методов контрацепции, таких как барьерные контрацептивы (см. разделы 4.4 и 4.5).

Беременность

Данных по применению ивосидениба у беременных женщин недостаточно. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Тибсово не рекомендуется применять во время беременности и у женщин, способных к деторождению, не использующих эффективные методы контрацепции. Пациентов необходимо информировать о потенциальном риске для плода в случае терапии во время беременности, а также наступления беременности у пациентки (или у партнерши пациента мужского пола, получающего лечение) во время лечения или в течение одного месяца после приема последней дозы.

Лактация

Неизвестно, выделяются ли ивосидениб и его метаболиты в грудное молоко. Исследований на животных для оценки выделения ивосидениба и его метаболитов в грудное молоко не проводили. Нельзя исключить риск для новорожденного/грудного ребенка.

Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом Тибсово и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Данных по влиянию ивосидениба на фертильность людей нет. Исследований фертильности у животных для оценки влияния ивосидениба не проводили. В 28-дневном исследовании токсичности многократных доз наблюдали нежелательное влияние на репродуктивные органы (см. раздел 5.3). Клиническая значимость этих эффектов не установлена.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ивосидениб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У некоторых пациентов, принимавших ивосидениб,

регистрировали утомляемость и головокружение (см. раздел 4.8), что следует учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Применение в комбинации с азациитидином при впервые диагностированном остром миелоидном лейкозе

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были рвота (40 %), нейтропения (31 %), тромбоцитопения (28 %), удлинение интервала QT на ЭКГ (21 %), бессонница (19 %).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были дифференцировочный синдром (8 %) и тромбоцитопения (3 %).

Частота прекращения применения ивосидениба из-за развития нежелательных реакций при его применении в комбинации с азациитидином составила 6 %. Нежелательными реакциями, приводившими к прекращению лечения, были удлинение интервала QT на ЭКГ (1 %), бессонница (1 %), нейтропения (1 %) и тромбоцитопения (1 %).

Частота прерывания приема ивосидениба вследствие развития нежелательных реакций составила 35 %. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прерыванию лечения, были нейтропения (24 %), удлинение интервала QT на ЭКГ (7 %), тромбоцитопения (7 %), лейкопения (4 %) и дифференцировочный синдром (3 %).

Частота снижения дозы ивосидениба вследствие развития нежелательных реакций составила 19 %. Нежелательными реакциями, приводившими к снижению дозы, были удлинение интервала QT на ЭКГ (10 %), нейтропения (8 %) и тромбоцитопения (1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций установлена на основании исследования AG120-C-009, в которое включили 72 пациента с впервые диагностированным ОМЛ, рандомизированных для лечения ивосиденибом (500 мг в сутки) в комбинации с азациитидином. Медиана продолжительности лечения препаратом Тибсо во составила 8 месяцев (диапазон: от 0,1 до 40,0 месяцев). Частота нежелательных реакций основана на частоте нежелательных явлений любой этиологии, при этом часть нежелательных явлений может быть связана с другими причинами, а не применением ивосидениба, такими как заболевание, другие лекарственные препараты или иные факторы.

Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10\,000$). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших ивосидениб в комбинации с азациитидином в клиническом исследовании AG120-C-009 (N = 72)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Дифференцировочный синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения
	Часто	Лейкопения

Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль, головокружение
	Часто	Периферическая нейропатия
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Рвота ¹
	Часто	Орофарингеальная боль
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в конечностях, артралгия, боль в спине
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Удлинение интервала QT на ЭКГ

¹ Групповой термин, который включает рвоту и рвотные позывы.

Местнораспространенная или метастатическая холангиокарцинома у ранее получавших лечение пациентов

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были утомляемость (43 %), тошнота (42 %), боль в животе (35 %), диарея (35 %), снижение аппетита (24 %), асцит (23 %), рвота (23 %), анемия (19 %) и сыпь (15 %).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были асцит (2 %), гипербилирубинемия (2 %) и холестатическая желтуха (2 %).

Частота прекращения применения ивосидениба из-за развития нежелательных реакций составила 2 %. Нежелательными реакциями, приводившими к прекращению лечения, были асцит (1 %) и гипербилирубинемия (1 %).

Частота прерывания приема ивосидениба вследствие развития нежелательных реакций составила 16 %. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прерыванию лечения, были гипербилирубинемия (3 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (3 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (3 %), асцит (2 %) и утомляемость (2 %).

Частота снижения дозы ивосидениба вследствие развития нежелательных реакций составила 4%. Нежелательными реакциями, приводившими к снижению дозы, были удлинение интервала QT на электрокардиограмме (3 %) и периферическая нейропатия (1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций определена на основании исследования AG120-C-005, в которое было включено 123 ранее получавших лечение пациента с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой, рандомизированных для получения ивосидениба в дозе 500 мг один раз в сутки. Медиана продолжительности лечения препаратом Тибсова составила 2,8 месяца (диапазон: от 0,1 до 45,1 месяца; среднее (стандартное отклонение [SD]) 6,7 (8,2) месяца).

Частота нежелательных реакций основана на частоте нежелательных явлений любой этиологии, при этом часть нежелательных явлений может быть связана с другими причинами, а не применением ивосидениба, такими как заболевание, другие лекарственные препараты или иные факторы.

Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10\,000$). В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой, получавших лечение ивосиденибом в клиническом исследовании AG120-C-005 (N = 123)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая нейропатия, головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Асцит, диарея, рвота, тошнота, боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Холестатическая желтуха, гипербилирубинемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость
	Часто	Падение
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в крови
	Часто	Удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня аланинаминотрансферазы, снижение числа лейкоцитов, снижение числа тромбоцитов

¹ Групповой термин, включающий сыпь, макулопапулезную сыпь, эритему, макулярную сыпь, генерализованный эксфолиативный дерматит, лекарственную сыпь и лекарственную гиперчувствительность.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дифференцировочный синдром у пациентов с ОМЛ (см. разделы 4.2 и 4.4)

У 14% из 72 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших препарат Тибсово в комбинации с азациитидином в исследовании AG120-C-009, развился дифференцировочный синдром. Ни один из пациентов не прекратил лечение ивосиденибом вследствие дифференцировочного синдрома, а прерывание лечения для купирования симптомов потребовалось небольшому числу пациентов (3 %). Все 10 пациентов, у которых развился дифференцировочный синдром, восстановились после лечения или прерывания приема препарата Тибсово. Медиана времени до дебюта дифференцировочного синдрома составила 20 дней. Данный синдром возникал в период от 3 до 46 дней после начала комбинированной терапии.

Удлинение интервала QTc (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5)

У 21 % из 72 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших препарат Тибсово в комбинации с азациитидином в исследовании AG120-C-009, зарегистрировано удлинение интервала QT; у 11 % пациентов отмечались реакции 3 степени или выше. По данным анализа ЭКГ, у 15 % пациентов, получавших ивосидениб в комбинации с азациитидином, у которых была проведена хотя бы одна оценка параметров ЭКГ по сравнению с исходными значениями, продолжительность интервала QTc составила > 500 мс, у 24 % пациентов - его удлинение на > 60 мс от исходного уровня. Один процент (1 %) пациентов прекратил лечение ивосиденибом вследствие удлинения интервала QT на ЭКГ, прерывание лечения и снижение дозы потребовались у 7 % и 10 % пациентов, соответственно. Медиана времени до удлинения интервала QT у пациентов, получавших ивосидениб, составляла 29 дней. Удлинение интервала QT на ЭКГ возникало в период 1 день - 18 месяцев после начала лечения.

В исследовании AG120-C-005 у 123 пациентов с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой, получавших монотерапию ивосиденибом, удлинение интервала QT на ЭКГ зарегистрировано у 10 % пациентов; у 2 % пациентов отмечались реакции 3 степени или выше. По данным анализа ЭКГ, у 2 % пациентов продолжительность интервала QTc составляла > 500 мс, а у 5 % пациентов - его удлинение на > 60 мс от исходного уровня. Снижение дозы для купирования симптомов потребовалось 3 % пациентов. Медиана времени до удлинения интервала QT у пациентов, получавших монотерапию ивосиденибом, составляла 28 дней. Удлинение интервала QT на ЭКГ возникало в период 1 день - 23 месяца после начала лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность ивосидениба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлду-Пью) не установлены. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлду-Пью) наблюдали тенденцию к более высокой частоте нежелательных реакций (см. разделы 4.2 и 5.2).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета

медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в

медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Тел.: (+374 60) 83 00 73, (+374 10) 23 08 96,
(+374 10) 23 16 82

Горячая линия отдела мониторинга
безопасности лекарств: (+374 10) 20 05 05,
(+374 96) 22 05 05

Эл. почта: info@ampra.am,
vigilance@pharm.am
http://pharm.am

здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский
пер., д. 2а.

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс.: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

http://www.rceth.by

4.9. Передозировка

В случае передозировки токсичность может проявляться в виде усиления нежелательных реакций, связанных с ивосиденибом (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и получать надлежащую симптоматическую терапию (см. разделы 4.2 и 4.4). Специфического антидота на случай передозировки ивосидениба не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы
изоцитратдегидрогеназы (IDH)

Код АТХ: L01XM02

Механизм действия

Ивосидениб является ингибитором мутантного фермента IDH1. Мутантный IDH1 преобразует альфа-кетоглутарат (α -KG) в 2-гидроксиглутарат (2-HG), который, в свою очередь, блокирует клеточную дифференцировку и способствует онкогенезу как гематологических, так и негематологических злокачественных новообразований. Механизм действия ивосидениба, помимо способности снижать уровень 2-HG и восстанавливать клеточную дифференцировку, при применении по различным показаниям до конца не изучен.

Фармакодинамические эффекты

Многочисленный прием ивосидениба в дозе 500 мг в сутки снижал концентрацию 2-HG в плазме пациентов с гемобластомами и холангиокарциномой с мутацией в гене IDH1 до уровней, близких к наблюдаемым у здоровых добровольцев. В костном мозге пациентов с гемобластомами и в биоптате опухоли у пациентов с холангиокарциномой среднее (% коэффициент вариации [% CV]) снижения концентрации 2-HG составило 93,1% (11,1 %) и 82,2 % (32,4 %), соответственно.

На основании модели зависимости «концентрация ивосидениба-QTc» спрогнозировано зависимое от концентрации удлинение интервала QTc приблизительно на 17,2 мс (90 % ДИ: 14,7, 19,7) при достижении равновесной C_{max} по данным анализа 173 пациентов с ОМЛ, которые получали ивосидениб в дозе 500 мг один раз в сутки. При достижении равновесной C_{max} после приема дозы 500 мг в сутки зарегистрировано зависимое от концентрации удлинение интервала QTc приблизительно на 17,2 мс (90 % ДИ: 14,3, 20,2) по данным анализа 101 пациента с холангиокарциномой, получавших ивосидениб в дозе 500 мг в сутки (см. разделы 4.2 и 4.4).

Клиническая эффективность и безопасность

Применение в комбинации с азацитидином при впервые диагностированном ОМЛ

Эффективность и безопасность препарата Тибсово оценивали в рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (AG120-C-009) у 146 ранее не получавших лечения взрослых пациентов с ОМЛ и мутацией в гене IDH1, которым противопоказана интенсивная индукционная химиотерапия с учетом по меньшей мере одного из следующих критериев: возраст 75 лет и старше, общее состояние 2 по шкале (ECOG) Восточной кооперативной онкологической группе, тяжелое заболевание сердца или легких, нарушение функции печени с уровнем билирубина в $> 1,5$ раза выше верхней границы нормы, клиренс креатинина < 45 мл/мин или другие сопутствующие заболевания. У всех пациентов проводили генетический анализ образцов костного мозга и/или периферической крови методом Abbott RealTime™ для централизованного подтверждения мутации в гене IDH1. Пациентов рандомизировали в группы применения либо препарата Тибсово 500 мг, либо соответствующего плацебо внутрь один раз в сутки с азациитидином $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ подкожно или внутривенно в течение 1 недели каждые 4 недели до окончания исследования, прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности.

Медиана возраста пациентов, получавших Тибсово, составила 76 лет (диапазон: от 58 до 84 лет); 58 % были мужчинами; 21 % — представителями монголоидной расы, 17 % — представителями европеоидной расы, расовая принадлежность 61 % не была указана; общее состояние по шкале ECOG составляло 0 (19 %), 1 (44 %) или 2 (36 %). У семидесяти пяти процентов пациентов имел место ОМЛ de novo. В целом у пациентов задокументирован низкий (4 %), промежуточный (67 %) или высокий/другой (26 %) цитогенетический риск по оценке исследователей на основании рекомендаций по клинической онкологической практике Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) (2017 г.).

Эффективность определяли по первичной конечной точке — бессобытийной выживаемости (БСВ), измеряемой с даты рандомизации до даты регистрации неэффективности лечения, рецидива после ремиссии или смерти по любой причине. Неэффективность лечения определяли как неспособность достичь полной ремиссии (ПР) к неделе 24. Общая выживаемость (ОВ), частота ПР, частота ПР + ПР с частичным гематологическим восстановлением (ПР + ПРг) и частота объективного ответа (ЧОО) были ключевыми вторичными конечными точками эффективности (таблица 4 и рисунок 1).

Таблица 4. Результаты оценки эффективности комбинации с азациитидином у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ

Конечная точка	Ивосидениб (500 мг в сутки) + азациитидин N = 72	Плацебо + азациитидин N = 74
Бессобытийная выживаемость, события (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Неэффективность лечения	42 (58,3)	59 (79,7)
Рецидив	3 (4,2)	2 (2,7)
Смерть	1 (1,4)	1 (1,4)
Отношение рисков ¹ (95 % ДИ)	0,33 (0,16, 0,69)	
События ОВ (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Медиана ОВ (95 % ДИ), месяцы	24,0 (11,3, 34,1)	7,9 (4,1, 11,3)
Отношение рисков ¹ (95 % ДИ)	0,44 (0,27, 0,73)	
ПР, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95 % ДИ ²	(35,3, 59,3)	(7,7, 25,0)
Отношение шансов ³ (95 % ДИ)	4,76 (2,15, 10,50)	
Частота ПР + ПРг, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95 % ДИ ²	(40,7, 64,7)	(9,7, 28,2)

Отношение шансов ³ (95 % ДИ)	5,01 (2,32, 10,81)	
Частота ПР + ПРН , n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95 % ДИ ²	(42,0, 66,0)	(8,7, 26,6)
Отношение шансов ³ (95 % ДИ)	5,90 (2,69, 12,97)	

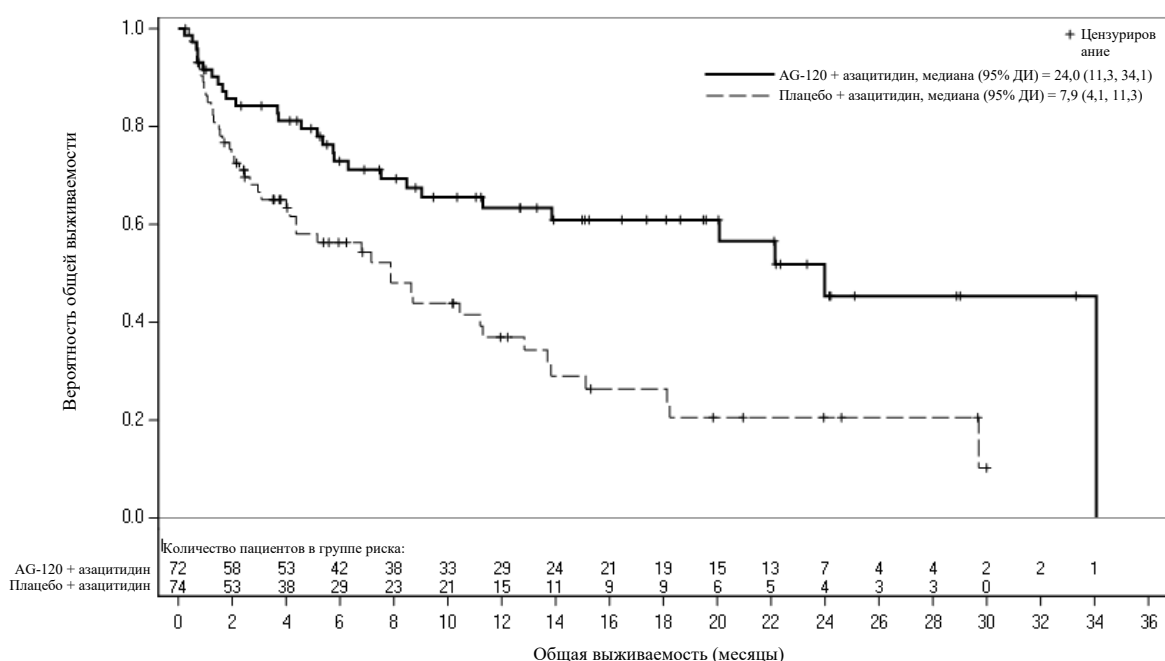
ДИ = доверительный интервал; ПР = полная ремиссия; ПРГ = полная ремиссия с частичным гематологическим восстановлением; ПРН = полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением; ОВ = общая выживаемость; ЧО = частичный ответ.

¹ Отношение рисков оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по стратификационным факторам рандомизации (статус ОМЛ и географический регион), и плацебо+азацитидин в качестве знаменателя.

² ДИ доли рассчитывали методом Клоппера-Пирсона (точный биномиальный метод).

³ Оценку отношения шансов по Кохрану-Мантелю-Хензелю (СМН) рассчитывали с использованием плацебо+азацитидин в качестве знаменателя.

Рисунок 1: График общей выживаемости (ОВ) Каплана-Майера



AG120 = ивосидениб

Обновленный анализ ОВ, проведенный по достижении 64,2 % (N = 95) событий, подтвердил общее преимущество комбинации препарата Тибсово с азацитидином перед комбинацией плацебо с азацитидином по показателю выживаемости с медианой ОВ 29,3 месяца по сравнению с 7,9 месяца соответственно (ОР = 0,42; 95 % ДИ: 0,27, 0,65).

Местнораспространенная или метастатическая холангиокарцинома у ранее получавших лечение пациентов

Эффективность препарата Тибсово оценивали в рандомизированном (2:1) многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 (AG120-C-005) у 185 взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой с мутацией R132 в гене IDH1 и прогрессированием заболевания после проведения предшествующей терапии 1-2 линий, включающих по меньшей мере одну схему, содержащую гемцитабин или 5-ФУ, и ожидаемой выживаемостью ≥ 3 месяцев.

Пациентов рандомизировали для приема препарата Тибсово 500 мг внутрь один раз в сутки или соответствующего плацебо до прогрессии заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рандомизация была стратифицирована по количеству линий предшествующей терапии (1 или 2). Подходящим пациентам, которые были

рандомизированы в группу плацебо, было разрешено перейти в группу препарата Тибсово после радиологически подтвержденного прогрессирования заболевания по оценке исследователя. У всех пациентов проводили генетический анализ биоптатов опухолевой ткани по методу Oncomine™ Dx Target Test для централизованного подтверждения мутации в гене IDH1.

Медиана возраста пациентов составила 62 года (диапазон: от 33 до 83 лет). Большинство пациентов были женщинами (63 %), 57 % — представителями европеоидной расы, а у 37 % отмечено общее состояние по шкале ECOG 0 (37 %) или 1 (62 %). Все пациенты получили предшествующую терапию по меньшей мере в рамках одной линии терапии, а 47 % — двух линий. У большинства пациентов на момент постановки диагноза имела место внутripеченочная холангиокарцинома (91 %), у 92 % из них были выявлены метастазы. В обеих группах у 70 % пациентов обнаруживалась мутация R132C, у 15 % — мутация R132L, у 12 % — мутация R132G, у 1,6 % — мутация R132S и у 1,1 % — мутация R132H.

Первичным параметром эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая Независимым радиологическим центром (IRC) по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) верс. 1.1 как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине.

Общая выживаемость (ОВ) выступала в качестве вторичной конечной точки эффективности. Согласно протоколу, большая доля (70,5 %) пациентов из группы плацебо перешла на прием препарата Тибсово после радиологического прогрессирования заболевания по оценке исследователя.

Результаты оценки эффективности приведены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности у пациентов с местнораспространенной или метастатической холангиокарциномой

Конечная точка	Ивосидениб (500 мг/сут)	Плацебо
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке IRC	N = 124	N = 61
События, n (%)		
Прогрессия заболевания	76 (61)	50 (82)
Смерть	64 (52)	44 (72)
	12 (10)	6 (10)
Медиана ВБП, месяцы (95 % ДИ)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Отношение рисков (95 % ДИ)¹	0,37 (0,25; 0,54)	
Значение P²	<0,0001	
ВБП (%)³		
6 месяцев	32,0	НПО
12 месяцев	21,9	НПО
	Ивосидениб (500 мг/сут)	Плацебо
Общая выживаемость⁴	N = 126	N = 61
Случаи смерти, n (%)	100 (79)	50 (82)
Медиана ОВ (месяцы, 95 % ДИ)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)¹	0,79 (0,56; 1,12)	
Значение P²	0,093	

IRC = Независимый радиологический центр; ДИ = доверительный интервал; НПО = не поддается оценке.

¹ Отношение рисков рассчитано на основании стратифицированной модели регрессии Кокса. Фактором стратификации выступало количество линий предшествующей терапии на момент рандомизации.

² Значение Р рассчитано на основании одностороннего стратифицированного логрангового критерия без поправки на пересечение. Фактором стратификации выступало количество линий предшествующей терапии на момент рандомизации.

³ На основании оценки Каплана-Майера, ни один из пациентов, рандомизированных в группу плацебо, не достиг ВБП величиной 6 месяцев и более.

⁴ Результаты оценки ОВ основаны на ее заключительном анализе (на момент регистрации 150 случаев смерти; дата окончания сбора данных: 31 мая 2020 г.), который был проведен через 16 месяцев после заключительного анализа ВБП (дата окончания сбора данных: 31 января 2019 г.).

Рисунок 2. График выживаемости без прогрессирования (ВБП) Каплана-Майера согласно IRC

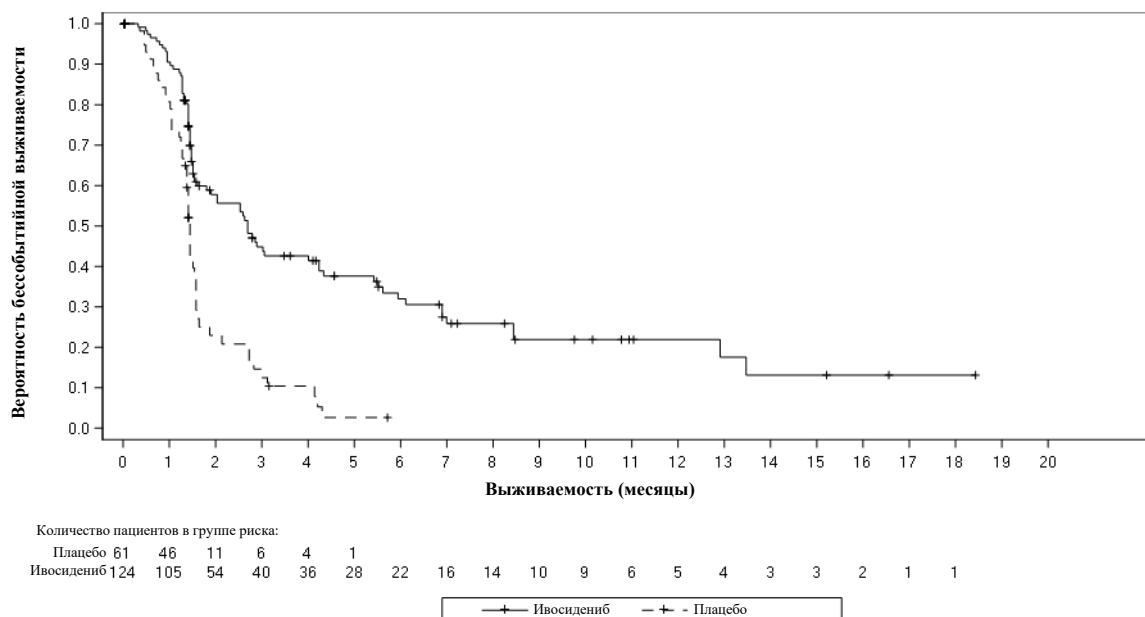
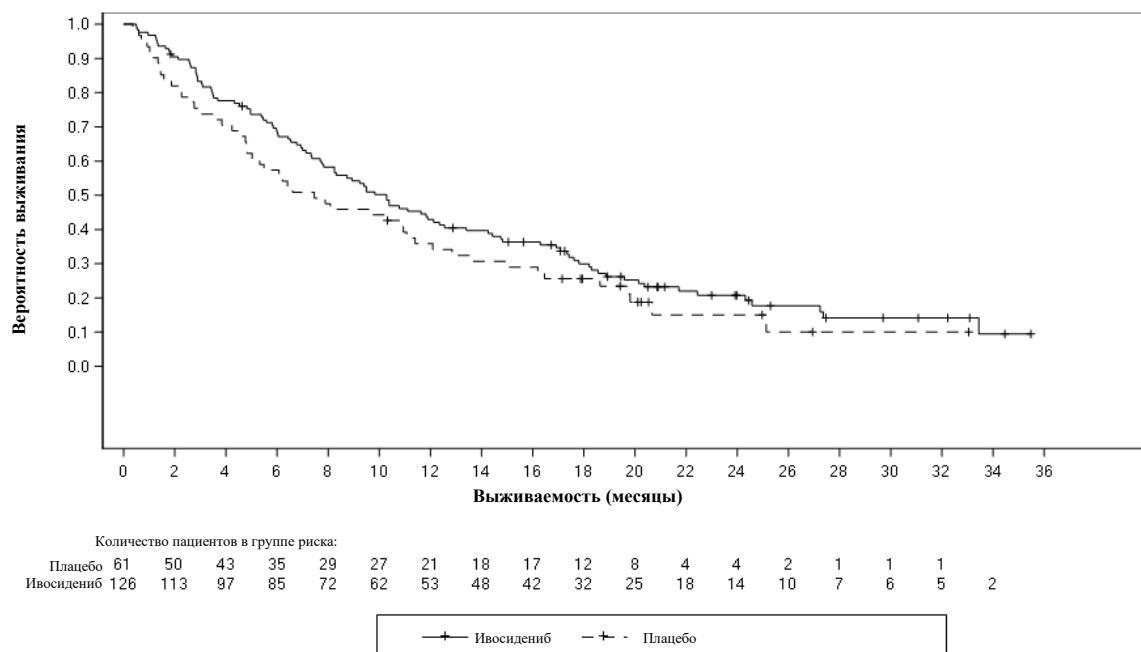


Рисунок 3. График общей выживаемости Каплана-Майера



Дети

Препарат Тибсово не изучался в подгруппах детской популяции (см. раздел 4.2, подраздел «Дети»).

5.2. Фармакокинетические свойства

В общей сложности 10 клинических исследований предоставили данные для составления характеристики клинической фармакологии ивосидениба. Проведено пять исследований у здоровых добровольцев и три исследования у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, включая два исследования у пациентов с холангиокарциномой. Были проведены два исследования у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших ивосидениб в комбинации с азациитидином. Фармакокинетические конечные точки оценивали с использованием образцов плазмы и мочи. Фармакодинамические конечные точки оценивали с использованием образцов плазмы, мочи, биоптатов опухоли и костного мозга (только в исследованиях у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями).

Фармакокинетика ивосидениба 500 мг в равновесном состоянии была сопоставима у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ и холангиокарциномой.

Абсорбция

После приема однократной пероральной дозы 500 мг медиана времени до достижения C_{\max} (T_{\max}) составляла приблизительно 2 часа у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших комбинацию ивосидениба и азациитидина, а также у пациентов с холангиокарциномой.

У пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших комбинацию ивосидениба (суточная доза 500 мг) и азациитидина, среднее C_{\max} в равновесном состоянии составляло 6145 нг/мл (CV %: 34), а среднее равновесной AUC — 10 6326 нг·ч/мл (CV %: 41).

У пациентов с холангиокарциномой среднее C_{\max} составляло 4060 нг/мл (% CV: 45) после однократного приема 500 мг и 4799 нг/мл (CV %: 33) в равновесном состоянии при приеме 500 мг в сутки. AUC составила 86 382 нг·ч/мл (CV %: 34).

Коэффициенты накопления составили приблизительно 1,6 (AUC) и 1,2 (C_{\max}) у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших комбинацию ивосидениба и азациитидина, и приблизительно 1,5 (AUC) и 1,2 (C_{\max}) у пациентов с холангиокарциномой за один месяц, в течение которого ивосидениб вводили в дозе 500 мг в сутки. Равновесные уровни в плазме достигались в течение 14 дней при приеме препарата один раз в сутки.

У здоровых добровольцев после приема однократной дозы вместе с пищей с высоким содержанием жиров (приблизительно 900–1000 калорий, содержание жиров 56–60%) регистрировалось значимое повышение C_{\max} ивосидениба (приблизительно на 98 %; 90 % ДИ 79, 119) и AUC (приблизительно на 25 %) (см. раздел 4.2).

Распределение

Согласно анализу популяционной фармакокинетики, средний кажущийся объем распределения ивосидениба в равновесном состоянии (V_c/F) составляет 3,20 л/кг (CV %: 47,8) у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших комбинацию ивосидениба и азациитидина, и 2,97 л/кг (CV %: 25,9) у пациентов с холангиокарциномой, получавших монотерапию ивосиденибом.

Биотрансформация

Ивосидениб был преобладающим компонентом (> 92 %), определявшим общую радиоактивность в плазме здоровых добровольцев. Он в основном метаболизируется путем окисления, главным образом посредством CYP3A4, с незначительным вкладом N-дезалкилирования и гидролиза.

Ивосидениб индуцирует CYP3A4 (включая собственный метаболизм), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и может индуцировать CYP2C19 и UGT. Следовательно, он способен снизить системную экспозицию субстратов этих ферментов (см. разделы 4.4, 4.5 и 4.6).

Ивосидениб ингибирует Р-гр *in vitro* и может индуцировать Р-гр. Таким образом, он способен изменять системную экспозицию действующих веществ, транспортируемых преимущественно Р-гр (см. разделы 4.3 и 4.5).

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что ивосидениб в клинически значимых концентрациях обладает способностью ингибировать ОАТЗ, ОАТР1В1 и ОАТР1В3 и, следовательно, может повысить системную экспозицию субстратов ОАТЗ, ОАТР1В1 или ОАТР1В3 (см. разделы 4.5).

Элиминация

У пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших комбинацию ивосидениба и азациитидина, средний кажущийся клиренс ивосидениба в равновесном состоянии составлял 4,6 л/час (35 %) при среднем терминальном периоде полувыведения 98 часов (42 %).

У пациентов с холангиокарциномой средний кажущийся клиренс ивосидениба в равновесном состоянии составлял 6,1 л/час (31 %) при среднем конечном периоде полувыведения 129 часов (102 %).

У здоровых добровольцев 77 % однократной пероральной дозы ивосидениба обнаруживалось в кале, 67 % — в неизменном виде. Приблизительно 17 % однократной пероральной дозы обнаруживалось в моче, 10 % — в неизменном виде.

Линейность (нелинейность)

AUC и C_{max} ивосидениба увеличивались менее чем в дозопропорциональной зависимости в интервале доз от 200 мг до 1200 мг один раз в сутки (что соответствует 0,4-2,4 рекомендуемой дозы).

Почечная недостаточность

Клинически значимого влияния на фармакокинетику ивосидениба у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени (рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) не наблюдалось. Фармакокинетика ивосидениба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или требующим диализа не установлена (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Клинически значимого влияния на фармакокинетику ивосидениба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени по классификации NCI не наблюдалось. Фармакокинетика ивосидениба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени и впервые диагностированным ОМЛ или холангиокарциномой не установлена (см. раздел 4.2). Данные о фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени, определенным по классификации Чайлда-Пью, отсутствуют.

Лица пожилого возраста

Клинически значимого влияния на фармакокинетику ивосидениба у пожилых пациентов в возрасте до 84 лет не наблюдалось. Фармакокинетика ивосидениба у пациентов в возрасте 85 лет и старше не установлена (см. раздел 4.2).

Другое

Клинически значимого влияния на фармакокинетику ивосидениба в зависимости от пола, расы, массы тела или общего состояния по шкале ECOG не наблюдалось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Фармакологическая безопасность

Способность ивосидениба удлинять интервал QT подтверждена в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* при клинически значимых уровнях в плазме крови.

Токсичность многократных доз

В исследованиях на животных ивосидениб в клинически значимой экспозиции вызывал гематологические нарушения (гипоцеллюлярность костного мозга, лимфоидное истощение, уменьшение массы эритроцитов наряду с экстрамедуллярным гемопоэзом в селезенке), токсичность для желудочно-кишечного тракта, изменения щитовидной железы (гипертрофия/гиперплазия фолликулярных клеток у крыс), токсичность для печени (повышенные уровни трансаминаз, увеличенная масса, гепатоцеллюлярная гипертрофия и некроз у крыс и гепатоцеллюлярная гипертрофия, ассоциированная с увеличенной массой печени у обезьян) и изменения почек (канальцевая вакуолизация и некроз у крыс). Токсическое действие на систему крови, желудочно-кишечный тракт и почки было обратимым, в то время как токсическое действие на печень, селезенку и щитовидную железу сохранялось в конце периода восстановления.

Генотоксичность и канцерогенность

Ивосидениб не обладал мутагенными или кластогенными свойствами по данным традиционных исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*. Исследований канцерогенности не проводилось.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования фертильности при применении ивосидениба не проводились. В 28-дневном исследовании токсичности повторных доз наблюдали атрофию матки у крыс при применении препарата в непереносимых дозах приблизительно в 1,7 раза превышающих клиническую экспозицию (на основе AUC), атрофия была обратимой после 14-дневного периода восстановления. У преждевременно умерщвленных самцов наблюдали дегенерацию яичек при применении препарата в непереносимых дозах, приблизительно в 1,2 раза превышающих клиническую экспозицию (на основе AUC).

В исследованиях эмбриофетального развития крыс обнаружены более низкая масса тела плодов и задержка окостенения скелета в отсутствие токсичности для материнских особей. Зарегистрирована токсичность для материнских особей кроликов, самопроизвольные выкидыши, сниженная массы тела плодов, повышенная частота постимплантационных потерь, задержка окостенения скелета и отклонения в развитии внутренних органов (маленькая селезенка). Исследования на животных показывают, что ивосидениб проникает через плаценту и обнаруживается в плазме плода. Максимальная доза, не сопровождающаяся нежелательным воздействием на эмбриофетальное развитие крыс и кроликов, была в 0,4 и 1,4 раза выше клинической экспозиции (на основе AUC) соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипромеллозы ацетата сукцинат, тип М

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза-2910
Титана диоксид (E171)
Лактозы моногидрат
Глицерил триацетат
Индигокармин алюминиевый лак (E132)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Для данного лекарственного препарата не требуются специальные температурные условия хранения.

Хранить флакон плотно закрытым для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Каждая упаковка содержит

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, содержащий влагопоглотитель (силикагель), с крышкой из полипропилена с защитой от детей и внутренней мембраной из полиэтиленовой пленки, приклеенной к алюминиевой фольге.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,
дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык, 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Армения

Представительство компании «Ле
Лаборатуар Сервье» в Республике
Армения

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires
Servier» (Французская Республика) в
Республике Беларусь

Адрес: 0002, г. Ереван, Кентрон,
ул. Амиряна, 15, магазин 100
Тел.: +374 (10) 50 50 74
Эл. почта: pvarmenia@servier.com

Адрес: 220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70,
оф. 303
Тел.: +375 (17) 306 54 55/56
Эл. почта: officeBY@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тибсово доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.