

TIBSOVO[®]

ivosidenibe

250 mg

comprimidos revestidos

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TIBSOVO®
ivosidenibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 250 mg de ivosidenibe, em embalagem contendo 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de TIBSOVO® contém:

ivosidenibe..... 250 mg
Excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: acetato e succinato de hipromelose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, triacetina, laca alumínio índigo carmim.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TIBSOVO® é indicado como monoterapia antineoplásica para o tratamento de pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com mutação no gene IDH1 R132 que foram tratados anteriormente com pelo menos uma linha prévia de terapia sistêmica.

Antes de tomar TIBSOVO®, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de TIBSOVO® foi avaliada em um ensaio clínico de fase 3 randomizado (2:1), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo (Estudo AG120-C-005) de 185 pacientes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com IDH1 R132 mutado cuja doença progrediu após pelo menos 1, mas não mais de 2 regimes de tratamento anteriores, incluindo pelo menos um regime contendo gencitabina ou 5-FU e uma sobrevida esperada de ≥ 3 meses.

Os pacientes foram randomizados para receber ivosidenibe 500 mg por via oral uma vez ao dia ou placebo até a progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo número de terapias anteriores (1 ou 2). Os pacientes elegíveis que foram randomizados para placebo foram autorizados a passar a receber TIBSOVO® após a progressão da doença documentada por radiografia, conforme avaliado pelo investigador.

A idade mediana foi de 62 anos (variação: 33 a 83). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (63%), 57% eram brancos e 37% tinham um status de desempenho ECOG de 0 (37%) ou 1 (62%). Todos os pacientes receberam pelo menos 1 linha prévia de terapia sistêmica e 47% receberam duas linhas prévias. A maioria dos pacientes apresentava colangiocarcinoma intra-hepático (91%) ao diagnóstico e 92% apresentavam doença metastática. Em ambos os braços, 70,1% dos pacientes tinham uma mutação R132C, 15% tinham uma mutação R132L, 12,3% tinham uma mutação R132G, 1,6% tinham uma mutação R132S e 1,1% tinham uma mutação R132H.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS), determinado pelo *Independent Radiology Center* (IRC) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, que foi definido como o tempo desde a randomização até a progressão da doença ou morte devido a qualquer causa.

A sobrevida global (SG) foi um parâmetro secundário de avaliação de eficácia. Conforme permitido pelo protocolo, uma grande proporção (70,5%) dos pacientes no braço do placebo passou a receber TIBSOVO® após a progressão radiográfica da doença, conforme avaliado pelo Investigador. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de eficácia em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático

Parâmetros	ivosidenibe (500 mg/dia)	Placebo
Avaliação da Sobrevida livre de progressão (PFS) pelo IRC	N=124	N=61
Eventos, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progressão da doença	64 (52)	44 (72)
Óbito	12 (10)	6 (10)
Mediana PFS, meses (IC 95%)	2.7 (1.6, 4.2)	1.4 (1.4, 1.6)
Razão de risco (IC 95%)	0.37 (0.25, 0.54)	
Valor P²	<0.0001	
Taxa PFS (%)³		
6 meses	32.0	NE
12 meses	21.9	NE
Taxa de resposta objetiva, n (%)	3 (2.4)	0
	ivosidenibe (500mg diariamente)	Placebo⁵
Sobrevida Global (SG)	N=126	N=61
Mortes, n (%)	100 (79)	50 (82)
Mediana SG (meses, IC 95%)	10.3 (7.8, 12.4)	7.5 (4.8, 11.1)
Razão de risco (IC 95%)	0.79 (0.56, 1.12)	
Valor P²	0.093	

IRC: Centro Independente de Radiologia; IC: Intervalo de Confiança; NE = não estimável

¹ A taxa de risco é calculada a partir do modelo de regressão de Cox estratificado. O fator de estratificação é o número de linhas anteriores de terapias na randomização.

² O valor P é calculado a partir do teste de log-rank estratificado unilateral sem ajuste para cruzamento. O fator de estratificação é o número de linhas anteriores de terapias na randomização.

³ Com base na estimativa de Kaplan-Meier. Nenhum paciente randomizado para placebo atingiu PFS de 6 meses ou mais.

⁴ Os resultados da SG são baseados na análise final de SG (com base em 150 óbitos; corte de dados: 30 de maio de 2020) que ocorreu 16 meses após a análise final da PFS (corte de dados: 31 janeiro 2019). Na análise de SG, 70% dos pacientes randomizados para placebo passaram a receber Tibsovo após a progressão radiográfica da doença.

Figura 1: Gráfico Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão (PFS) pelo IRC

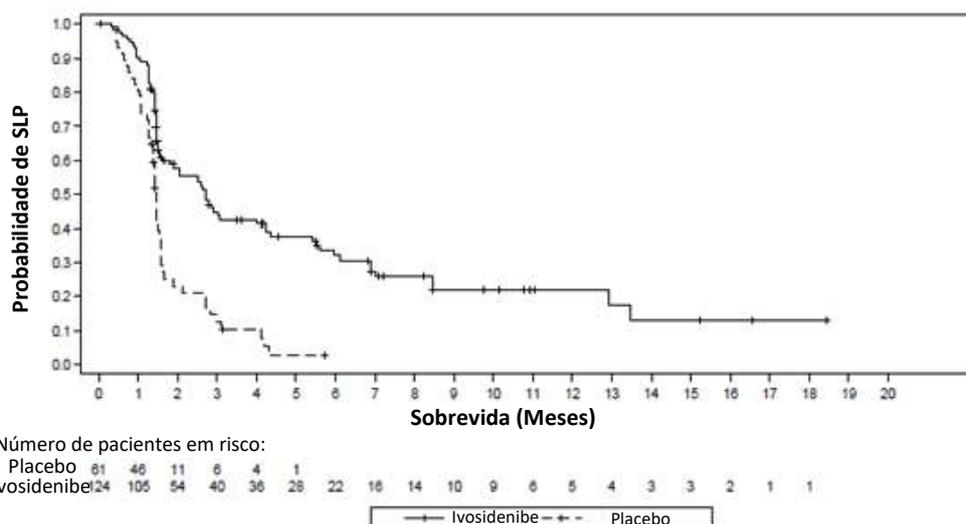
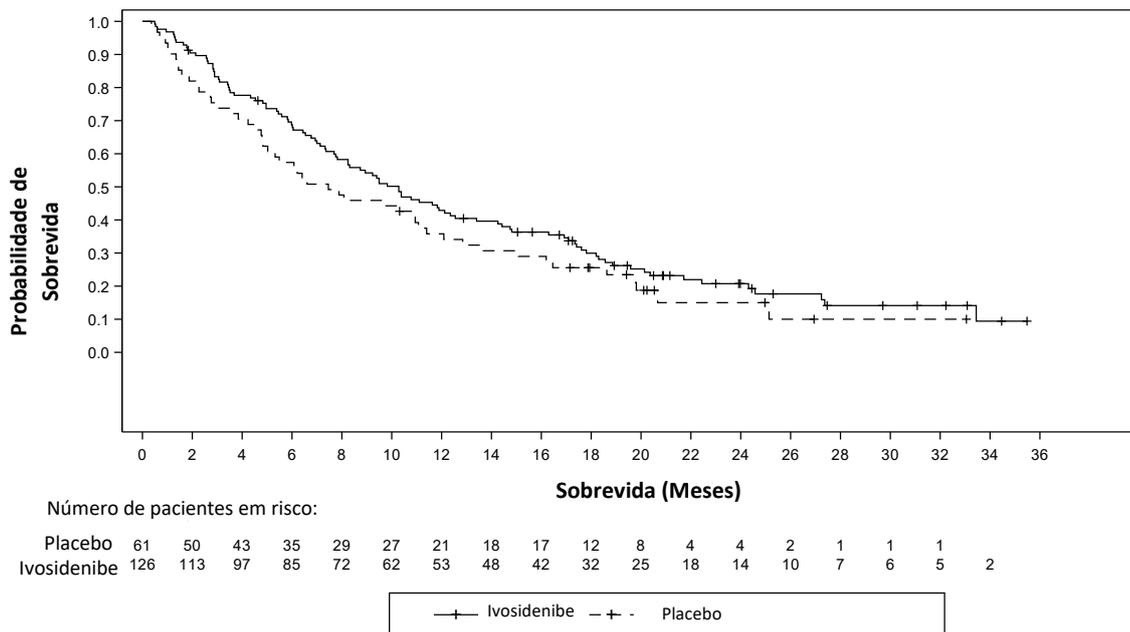


Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida global



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XX62

Mecanismo de ação

Ivosidenibe é um inibidor da enzima IDH1 mutante. A IDH1 mutante converte alfa-cetoglutarato (α -KG) em 2-hidroxioglutarato (2-HG), que bloqueia a diferenciação celular e promove a tumorigênese em malignidades hematológicas e não hematológicas. O mecanismo de ação do ivosidenibe além de sua capacidade de reduzir o 2-HG e restaurar a diferenciação celular não é totalmente compreendido.

Farmacodinâmica

Doses múltiplas diárias de 500 mg de ivosidenibe diminuíram as concentrações plasmáticas de 2-HG em pacientes com colangiocarcinoma com IDH1 mutado para níveis que se aproximam daqueles observados em indivíduos saudáveis. Na biópsia tumoral de pacientes com colangiocarcinoma, a redução média (% do coeficiente de variação (%CV)) nas concentrações de 2-HG foi de 82,2% (32,4%).

Usando um modelo de concentração QTc de ivosidenibe, um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração de aproximadamente 17,2 msec (IC 90%: 14,3, 20,2) foi observado na C_{max} no estado de equilíbrio após uma dose diária de 500 mg com base em uma análise de 101 pacientes com colangiocarcinoma que receberam 500 mg de ivosidenibe diariamente.

Farmacocinética

Um total de 8 estudos clínicos contribuíram para a caracterização da farmacologia clínica do ivosidenibe. Cinco estudos foram conduzidos em indivíduos saudáveis e 3 estudos foram realizados em pacientes com neoplasias malignas avançadas, incluindo 2 estudos em pacientes com colangiocarcinoma. Os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados no plasma e na urina. Os parâmetros farmacodinâmicos foram avaliados no plasma, urina e biópsia tumoral.

- Absorção

Após uma dose oral única de 500 mg, o tempo médio para C_{max} (T_{max}) foi de aproximadamente 2 horas em pacientes com colangiocarcinoma.

A C_{max} média foi de 4.060 ng/mL (CV%: 45) após uma dose única de 500 mg e 4.799 ng/mL (CV%: 33) no estado de equilíbrio para 500 mg por dia. A ASC (área sob a curva) foi de 86.382 ng·h/mL (CV%: 34).

As razões de acumulação foram de aproximadamente 1,5 para ASC e 1,2 para C_{max} em pacientes com colangiocarcinoma, durante um mês, quando o ivosidenibe foi administrado a 500 mg diários. Os níveis plasmáticos em estado de equilíbrio foram alcançados em 14 dias após a administração de uma vez ao dia. Aumentos significativos na C_{max} de ivosidenibe (em aproximadamente 98%; IC 90%: 79, 119) e ASCinf (em aproximadamente 25%) foram observados após a administração de uma dose única com uma refeição rica em gordura (aproximadamente 900 a 1.000 calorias, 56% a 60% de gordura) em indivíduos saudáveis.

- Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população, o volume aparente médio de distribuição de ivosidenibe no estado estacionário (V_c/F) em pacientes com colangiocarcinoma tratados com ivosidenibe em monoterapia é de 2,97 L/kg (CV%: 25,9).

- Biotransformação

O ivosidenibe foi o componente predominante (> 92%) da radioatividade total no plasma de indivíduos saudáveis. É metabolizado principalmente por vias oxidativas mediadas em grande parte pelo CYP3A4 com pequenas contribuições por N-desalquilação e vias hidrolíticas.

Ivosidenibe induz CYP3A4 (incluindo seu próprio metabolismo), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e pode induzir CYP2C19 e UGTs. Assim, pode diminuir a exposição sistêmica aos substratos destas enzimas (veja itens 5 e 6). O ivosidenibe inibe a P-gp *in vitro* e tem potencial para induzir a P-gp. Por conseguinte, pode alterar a exposição sistêmica às substâncias ativas que são predominantemente transportadas pela P-gp (veja itens 4 e 6).

Os dados *in vitro* sugerem que o ivosidenibe tem potencial para inibir OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes e pode, portanto, aumentar a exposição sistêmica aos substratos OAT3 ou OATP1B1 ou OATP1B3 (veja item 6-Interações medicamentosas).

- Eliminação

Em pacientes com colangiocarcinoma, a depuração aparente média de ivosidenibe no estado de equilíbrio foi de 6,1 L/hora (31%) com meia-vida terminal média de 129 horas (102%).

Em indivíduos saudáveis, 77% de uma dose oral única de ivosidenibe foi encontrada nas fezes, das quais 67% foram recuperados inalterados. Aproximadamente 17% de uma dose oral única foi encontrada na urina, das quais 10% foram recuperados inalterados.

- Linearidade/não linearidade

A ASC e a C_{max} do ivosidenibe aumentaram de forma menos do que proporcional à dose de 200 mg para 1.200 mg uma vez por dia (0,4 a 2,4 vezes a dose recomendada).

Populações especiais

Idoso

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ivosidenibe com base na idade.

Insuficiência renal

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ivosidenibe em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada ($TFGe \geq 30$ mL/min/1,73 m²). A farmacocinética do ivosidenibe em pacientes com insuficiência renal grave ($TFGe < 30$ mL/min/1,73 m²) ou insuficiência renal que requer diálise é desconhecida.

Insuficiência hepática

Utilizando a classificação NCI, não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenibe em pacientes com insuficiência hepática leve. A farmacocinética de ivosidenibe em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave é desconhecida em pacientes com colangiocarcinoma. Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em pacientes com comprometimento hepático estratificados pela classificação de Child Pugh.

Outros

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ivosidenibe com base no sexo, raça, peso corporal ou status de desempenho ECOG.

Dados de segurança pré-clínica

-Farmacologia de segurança

O potencial de ivosidenibe para prolongamento do intervalo QT foi evidenciado em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* em níveis plasmáticos clinicamente relevantes.

-Toxicidade de dose repetida

Em estudos em animais com exposições clinicamente relevantes, o ivosidenibe induziu anomalias hematológicas (hipocelularidade da medula óssea, depleção linfóide, diminuição da massa de glóbulos vermelhos juntamente com hematopoiese extramedular no baço), toxicidade gastrointestinal, alterações da tireoide (hipertrofia/hiperplasia das células foliculares em ratos), toxicidade hepática (transaminases elevadas, peso aumentado, hipertrofia e necrose hepatocelular em ratos e hipertrofia hepatocelular associada a pesos hepáticos aumentados em macacos) e achados renais (vacuolização tubular e necrose em ratos). Os efeitos tóxicos observados no sistema hematológico, sistema GI e rim foram reversíveis, enquanto os efeitos tóxicos observados no fígado, baço e tireoide ainda foram observados no final do período de recuperação.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O ivosidenibe não apresentou mutagenicidade ou clastogenicidade em ensaios convencionais de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ivosidenibe.

-Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não foram realizados estudos de fertilidade com ivosidenibe. No estudo de toxicidade de dose repetida de 28 dias em ratos, a atrofia uterina foi observada em fêmeas em níveis de dose não tolerados de aproximadamente 1,7 vezes a exposição clínica (com base na ASC) e foi reversível após um período de recuperação de 14 dias. A degeneração testicular foi observada em machos com níveis de dose não tolerados de aproximadamente 1,2 vezes a exposição clínica (com base na ASC) em animais sacrificados prematuramente.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, o peso corporal fetal mais baixo e a ossificação esquelética retardada ocorreram na ausência de toxicidade materna. Em coelhos, foram observados toxicidade materna, abortos espontâneos, diminuição do peso corporal fetal, aumento da perda pós-implantação, atraso na ossificação esquelética e variação no desenvolvimento visceral (baço pequeno). Estudos em animais indicam que o ivosidenib atravessa a placenta e é encontrado no plasma fetal. Em ratos e coelhos, os níveis sem efeitos adversos para o desenvolvimento embriofetal foram 0,4 vezes e 1,4 vezes a exposição clínica (com base na ASC), respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TIBSOVO® é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção Composição;
- Uso concomitante com indutores potentes da CYP3A4 ou dabigatrana (veja item 6-Interações medicamentosas).
- Síndrome congênita do QT longo.
- Histórico familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica.
- Intervalo QT/QTc > 500 mseg, independentemente do método de correção (veja itens 5- Advertências e precauções e 8- Posologia e modo de usar)

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pralongamento do intervalo QT corrigido (QTc)

Foi reportado pralongamento do intervalo QTc após tratamento com TIBSOVO® (veja item 9-Reações adversas). Um ECG deve ser realizado antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as primeiras 3 semanas de terapia e depois, mensalmente se o intervalo QTc permanecer ≤ 480 mseg. Quaisquer anomalias devem ser tratadas imediatamente (veja item 8- Posologia e modo de usar). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme indicação clínica. Em caso de vômitos e/ou diarreia graves, deve ser realizada uma avaliação de anormalidades dos eletrólitos séricos, especialmente hipocalcemia e magnésio.

Os pacientes devem ser informados do risco de pralongamento do intervalo QT, dos seus sinais e sintomas (palpitação, tonturas, síncope ou mesmo parada cardíaca) e aconselhados a contatar imediatamente o seu médico caso estes sintomas ocorram.

A administração concomitante de medicamentos conhecidos por pralongar o intervalo QTc ou inibidores moderados ou fortes da CYP3A4 pode aumentar o risco de pralongamento do intervalo QTc e deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela e monitorados de perto quanto ao pralongamento do intervalo QTc, se o uso de uma alternativa adequada não for possível. O ECG deve ser realizado antes da coadministração e depois conforme clinicamente indicado. A dose

recomendada de TIBSOVO® deve ser reduzida para 250 mg uma vez ao dia se o uso de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 não puder ser evitado (veja itens 8 e 6).

Pacientes com síndrome congênita do QTc longo, insuficiência cardíaca congestiva ou anormalidades eletrolíticas devem ser monitorados de perto, com monitoramento periódico de ECGs e eletrólitos, durante o tratamento com TIBSOVO®.

O tratamento com TIBSOVO® deve ser descontinuado permanentemente se os pacientes desenvolverem prolongamento do intervalo QTc com sinais ou sintomas de arritmia potencialmente fatal (veja item 8- Posologia e modo de usar).

TIBSOVO® deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de albumina abaixo da faixa normal ou que estão abaixo do peso.

Síndrome de Guillain-Barré

Dois casos de síndrome de Guillain-Barré (<1%) ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas recebendo ivosidenibe. Desconhece-se um mecanismo causal e os estudos pré-clínicos não identificaram o SNC como órgão-alvo da toxicidade do ivosidenibe. Não foram notificados casos de síndrome de Guillain-Barré em pacientes com tumores sólidos, embora a neuropatia periférica seja comum (ver item 9 - Reações adversas).

Os pacientes fazendo uso de TIBSOVO® devem ser monitorados quanto ao aparecimento de novos sinais ou sintomas de neuropatia motora e/ou sensorial, como fraqueza unilateral ou bilateral, alterações sensoriais, parestesias ou dificuldade respiratória. Descontinuar permanentemente TIBSOVO® em pacientes diagnosticados com síndrome de Guillain-Barré.

Insuficiência renal grave

A segurança e eficácia de TIBSOVO® não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). TIBSOVO® deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência renal grave e essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorada (veja itens 3 e 8).

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia de ivosidenibe não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (Child Pugh classes B e C). TIBSOVO® deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave e essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorizada. TIBSOVO® deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A) (veja itens 3 e 8).

Substratos CYP3A4

O ivosidenibe induz o CYP3A4 e pode, portanto, diminuir a exposição sistêmica aos substratos do CYP3A4. Os pacientes devem ser monitorados quanto à perda de eficácia antifúngica se a utilização de itraconazol ou cetoconazol não puder ser evitada (ver item 6-Interações medicamentosas).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com TIBSOVO® e devem evitar engravidar durante o tratamento (veja item 6-Interações Medicamentosas).

Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TIBSOVO® e durante pelo menos 1 mês após a última dose.

TIBSOVO® pode diminuir as concentrações sistêmicas dos contraceptivos hormonais e, portanto, recomenda-se a utilização concomitante de um método contraceptivo de barreira (veja itens 5 e 6).

Intolerância à lactose

TIBSOVO® contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose devem evitar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém lactose (tipo de açúcar), portanto, não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de TIBSOVO® em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (veja item 3- Características farmacológicas).

TIBSOVO® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Os pacientes devem ser informados do potencial risco para o feto se for utilizado durante a gravidez ou se uma paciente (ou parceira de um paciente do sexo masculino tratado) engravidar durante o tratamento ou durante o período de um mês após a última dose.

Categoria de risco da gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Amamentação

Desconhece-se sobre a excreção do TIBSOVO® e os seus metabolitos no leite humano. Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção de ivosidenibe e dos seus metabolitos no leite. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TIBSOVO® e por pelo menos 1 mês após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito de TIBSOVO® na fertilidade. Não foram conduzidos estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de TIBSOVO®. Foram observados efeitos indesejáveis nos órgãos reprodutivos em um estudo de toxicidade de dose repetida de 28 dias (veja item 3- Características farmacológicas). A relevância clínica destes efeitos é desconhecida.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TIBSOVO® tem pouca influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Fadiga e tontura foram notificadas em alguns pacientes fazendo uso de TIBSOVO® (veja item 9- Reações adversas) e devem ser consideradas ao avaliar a capacidade do paciente para conduzir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos sobre o ivosidenibe

Indutores potentes da CYP3A4

O ivosidenibe é um substrato da CYP3A4. Espera-se que a administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*)) diminua as concentrações plasmáticas de ivosidenibe e a associação é contraindicada durante o tratamento com TIBSOVO® (ver item 4- Contraindicações). Não foram realizados estudos clínicos avaliando a farmacocinética do ivosidenibe na presença de um indutor da CYP3A4.

Inibidores moderados ou potentes da CYP3A4

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 250 mg de ivosidenibe e 200 mg de itraconazol uma vez por dia durante 18 dias aumentou a ASC de ivosidenibe em 169% (IC 90%: 145, 195) sem alteração na C_{max} . A administração concomitante de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 aumenta as concentrações plasmáticas de ivosidenibe. Isso pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e alternativas adequadas que não sejam inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 devem ser consideradas, sempre que possível, durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela e monitorados de perto quanto ao prolongamento do intervalo QTc se o uso de uma alternativa apropriada não for possível. Se não for possível evitar a utilização de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4, a dose recomendada de ivosidenibe deve ser reduzida para 250 mg uma vez por dia (veja itens 5 e 9).

- Os inibidores moderados da CYP3A4 incluem: aprepitanto, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, toranja e suco de toranja, isavuconazol, verapamil.
- Os inibidores potentes da CYP3A4 incluem: claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc

A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (por exemplo, antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antagonistas dos receptores 5-HT₃, antifúngicos triazólicos) pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com precaução e monitorados de perto quanto ao prolongamento do intervalo QTc se não for possível a utilização de uma alternativa apropriada (ver itens 5 e 8).

Interações com transportadores

O ivosidenibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp). No entanto, os dados do estudo em indivíduos saudáveis sugerem que o potencial para interações clinicamente relevantes do TIBSOVO® e inibidores da P-gp é baixo.

Efeito do ivosidenibe sobre outros medicamentos

TIBSOVO® inibe a P-gp e tem potencial para induzir a P-gp. Portanto, pode alterar a exposição sistêmica a substâncias ativas que são predominantemente transportadas pela P-gp (por exemplo, dabigatrana). A administração concomitante com dabigatrana é contraindicada (veja item 4-Contraindicações).

O ivosidenibe inibe OAT3, polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1) e polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1B3 (OATP1B3). Portanto, pode aumentar a exposição sistêmica aos substratos OAT3 ou OATP1B1/1B3. A administração concomitante de substratos OAT3 (por exemplo, benzilpenicilina, furosemida) ou substratos OATP1B1/1B3 sensíveis (por exemplo, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela se o uso de uma alternativa adequada não for possível.

Indução enzimática

-Enzimas do Citocromo P450 (CYP)

TIBSOVO® induz CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e pode induzir CYP2C19. Portanto, pode diminuir a exposição sistêmica a substratos dessas enzimas. Alternativas adequadas que não sejam substratos CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP2C9 com índice terapêutico estreito ou substratos CYP2C19 devem ser consideradas durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser monitorados quanto à perda de eficácia do substrato se não for possível evitar a utilização de tais medicamentos (veja itens 3 e 5).

- Os substratos da CYP3A4 com índice terapêutico estreito incluem: alfentanila, ciclosporina, everolimo, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimo, tacrolimo.
- Os substratos do CYP2B6 com índice terapêutico estreito incluem: ciclofosfamida, ifosfamida, metadona.
- Os substratos do CYP2C8 com índice terapêutico estreito incluem: paclitaxel, pioglitazona, repaglinida.
- Os substratos do CYP2C9 com índice terapêutico estreito incluem: fenitoína, varfarina.
- Os substratos do CYP2C19 incluem: omeprazol.

Itraconazol ou cetoconazol não devem ser usados concomitantemente com TIBSOVO® devido à perda esperada de eficácia antifúngica.

TIBSOVO® pode diminuir as concentrações sistêmicas dos contraceptivos hormonais e, portanto, recomenda-se a utilização concomitante de um método contraceptivo de barreira durante pelo menos 1 mês após a última dose (veja item 5- Advertências e Precauções).

-Uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGTs)

TIBSOVO® tem o potencial de induzir UGTs e pode, portanto, diminuir a exposição sistêmica a substratos dessas enzimas (por exemplo, lamotrigina, raltegravir). Alternativas adequadas que não sejam substratos de UGT devem ser consideradas durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser monitorados quanto à perda de eficácia do substrato de UGT se não for possível evitar a utilização de tais medicamentos (veja item 3- Características Farmacológicas).

Interação com alimentos

TIBSOVO® não deve ser administrado com refeições ricas em gorduras devido ao aumento das concentrações plasmáticas, uma vez que foi demonstrado que as refeições ricas em gorduras têm um efeito significativo na absorção de TIBSOVO® (veja item 3- Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TIBSOVO® deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Embalagens contendo 60 comprimidos revestidos: Após aberto, válido por 30 dias.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

TIBSOVO® apresenta-se sob forma de comprimido oval de cor azul, gravado com “IVO” em uma face e “250” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no uso de terapias antineoplásicas.

Antes de tomar TIBSOVO®, os pacientes devem ter a confirmação de uma mutação no gene IDH1 R132 usando um teste de diagnóstico apropriado.

Posologia

A dose recomendada é de 500 mg de ivosidenibe (2 comprimidos de 250 mg de TIBSOVO®) por via oral, uma vez ao dia.

O tratamento com TIBSOVO® deve ser continuado até a progressão da doença ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.

Doses perdidas ou atrasadas

Se uma dose for esquecida ou não for administrada no horário habitual, os comprimidos de TIBSOVO® devem ser administrados o mais rápido possível dentro de 12 horas após a dose esquecida. Duas doses não devem ser administradas dentro de 12 horas. Os comprimidos de TIBSOVO® devem ser administrados normalmente no dia seguinte.

Se uma dose for vomitada, não devem ser administrados comprimidos de reposição. Os comprimidos devem ser administrados normalmente no dia seguinte.

Precauções a serem tomadas antes da administração e monitoramento do paciente

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado antes do início do tratamento. O QT corrigido da frequência cardíaca (QTc) deve ser inferior a 450 mseg antes do início do tratamento e, na presença de um QT anormal, os médicos devem reavaliar minuciosamente o risco/benefício de iniciar o ivosidenibe. Caso o prolongamento do intervalo QTc esteja entre 480 mseg e 500 mseg, o início do tratamento com ivosidenibe deve permanecer excepcional e ser acompanhado por monitoramento rigoroso.

Um ECG deve ser realizado antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as primeiras 3 semanas de terapia e depois, mensalmente se o intervalo QTc permanecer ≤ 480 mseg. As anomalias do intervalo QTc devem ser tratadas imediatamente (ver Tabela 2 e item 5). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme indicação clínica.

A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, ou inibidores moderados ou fortes da CYP3A4, pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada sempre que possível durante o tratamento com TIBSOVO®. Os pacientes devem ser tratados com cautela e monitorados de perto quanto ao prolongamento do intervalo QTc se o uso de uma alternativa adequada não for

possível. Deve ser realizado um ECG antes da coadministração, monitorização semanal durante pelo menos 3 semanas e depois conforme clinicamente indicado (veja itens 5, 6 e 9).

O hemograma completo e a bioquímica do sangue devem ser avaliados antes do início do tratamento com TIBSOVO®, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, a cada duas semanas durante o segundo mês e em cada visita médica durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Modificação da dose para administração concomitante de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4

Se o uso de inibidores moderados ou potentes da CYP3A4 não puder ser evitado, a dose recomendada de TIBSOVO® deve ser reduzida para 250 mg (1 comprimido de 250 mg) uma vez ao dia. Se o inibidor moderado ou potente do CYP3A4 for descontinuado, a dose de TIBSOVO® pode ser aumentada para 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) após pelo menos 5 meias-vidas do inibidor da CYP3A4 (veja itens 5 e 6).

Modificações de dose e recomendações de gerenciamento para reações adversas

Tabela 2 – Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Reação adversa	Ação recomendada
Prolongamento do intervalo QTc > 480 a 500 ms (Grau 2, veja itens 5, 6 e 9)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar e corrigir os eletrólitos conforme clinicamente indicado. • Rever e ajustar medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QTc (veja item 6) • Interromper o TIBSOVO® até o intervalo QTc voltar a ≤ 480 ms • Retomar o tratamento com 500 mg de ivosidenib uma vez ao dia após o intervalo QTc retornar a ≤ 480 ms • Monitorar com ECGs pelo menos semanalmente por 3 semanas e conforme clinicamente indicado após o retorno do intervalo QTc a ≤ 480 ms
Prolongamento do intervalo QTc > 500 ms (Grau 3, veja itens 5, 6 e 9)	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar e corrigir os eletrólitos conforme clinicamente indicado. • Rever e ajustar medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QTc (veja item 6) • Interromper o TIBSOVO® e monitorar ECG a cada 24 horas até que o intervalo QTc retorne em até 30 ms da linha de base ou ≤ 480 ms • Em caso de prolongamento do intervalo QTc > 550 mseg, além da interrupção do TIBSOVO® já programada, considerar colocar o paciente sob monitoramento eletrocardiográfico contínuo até que o QTc retorne a valores < 500 mseg • Retomar o tratamento com 250 mg de ivosidenibe uma vez ao dia após o intervalo QTc retornar em até 30 ms da linha de base ou ≤ 480 ms • Monitorar com ECGs pelo menos semanalmente por 3 semanas e conforme clinicamente indicado após o retorno do intervalo QTc em até 30 ms da linha de base ou ≤ 480 ms • Se for identificada uma etiologia alternativa para o prolongamento do intervalo QTc, a dose pode ser aumentada para 500 mg de ivosidenibe uma vez ao dia.
Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia ventricular com risco de vida (Grau 4, veja itens 5, 6 e 9)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar o tratamento definitivamente.
Outras reações adversas Grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o TIBSOVO® até a toxicidade retornar para Grau 1 ou inferior, ou linha de base, então retomar a dose de 500 mg diariamente (toxicidade de Grau 3) ou 250 mg diariamente (toxicidade de Grau 4).

	<ul style="list-style-type: none">• Se a toxicidade Grau 3 ocorrer (uma segunda vez), reduzir a dose do TIBSOVO® para 250mg diariamente até a toxicidade ser resolvida, depois retomar a dose de 500mg diariamente.• Se a toxicidade Grau 3 ocorrer (uma terceira vez), ou Grau 4 recorrer, descontinuar o uso do TIBSOVO®.
--	--

Grau 1 – Leve, Grau 2 – Moderado, Grau 3 – Severo, Grau 4 – Risco à vida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (≥ 65 anos, veja itens 3 e 9).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (TFGe ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) ou moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²). A dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). TIBSOVO® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave, essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorada (veja itens 3 e 5).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh classe A). A dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (Child Pugh classes B e C). TIBSOVO® deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, e essa população de pacientes deve ser cuidadosamente monitorada (veja itens 3 e 5).

População pediátrica

A segurança e eficácia de TIBSOVO® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de uso

TIBSOVO® deve ser administrado por via oral.

Os comprimidos de TIBSOVO® devem ser engolidos inteiros com água uma vez ao dia, aproximadamente na mesma hora todos os dias.

Os comprimidos podem ser administrados com ou sem alimentos, mas não devem ser administrados com refeições ricas em gordura, pois isto leva a um aumento das concentrações plasmáticas de ivosidenibe (veja itens 3 e 6). Os pacientes devem ser aconselhados a evitar toranja e suco de toranja durante o tratamento (veja item 6).

Os pacientes também devem ser orientados a não engolir o dessecante de sílica gel encontrado no frasco de comprimidos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram fadiga (43%), náusea (42%), dor abdominal (35%), diarreia (35%), tosse (27%), diminuição do apetite (24%), ascite (23%), vômitos (23%), anemia (19%) e erupção cutânea (15%). As reações adversas graves mais frequentes foram ascite (2%), hiperbilirrubinemia (2%) e icterícia colestática (2%).

Em pacientes tratados com ivosidenibe, a frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 2%. As reações adversas que levaram à descontinuação foram ascite (1%) e hiperbilirrubinemia (1%).

A frequência de interrupção da dose de ivosidenibe devido a reações adversas foi de 16%. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram hiperbilirrubinemia (3%), aumento da alanina aminotransferase (3%), aumento da aspartato aminotransferase (3%), ascite (2%) e fadiga (2%).

A frequência de redução da dose de ivosidenibe devido a reações adversas foi de 4%. As reações adversas que levaram à redução da dose foram eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QTc (3%) e neuropatia periférica (1%).

Eventos adversos graves avaliados pelo investigador como relacionados ao tratamento ocorreram em 2,4% dos indivíduos e incluíram hiperbilirrubinemia (0,8%), icterícia colestática (0,8%), eletrocardiograma QT prolongado (0,8%) e derrame pleural (0,8%).

Lista tabulada de reações adversas

As frequências de reações adversas são baseadas no Estudo AG120-C-005, que incluiu 123 pacientes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado previamente tratado, randomizados e tratados com 500 mg de ivosidenibe uma vez ao dia. A duração mediana do tratamento com TIBSOVO® foi de 2,8 meses (intervalo de 0,1 a 45,1 meses; média (desvio padrão [DP]) 6,7 (8,2) meses).

As frequências de reações adversas baseiam-se em frequências de eventos adversos por todas as causas, em que uma proporção dos eventos de uma reação adversa pode ter outras causas além do ivosidenibe, como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas e suas frequências são relatadas na Tabela 3, a seguir. As frequências são definidas pela seguinte convenção: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1.000 a ≤1/100), raro (>1/10.000 a ≤1/1.000), muito raro (≤1/10.000). Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas ao medicamento reportadas em ≥ 5% (qualquer grau) ou ≥ 2% (Grau ≥3) dos pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático tratados com ivosidenibe no estudo clínico AG120-C-005 (N = 123)

Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito comum	Anemia
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios do Sistema Nervoso	Muito comum	Neuropatia periférica ¹ , dor de cabeça
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito comum	Tosse ²
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Ascite, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal ³
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Icterícia colestática, hiperbilirrubinemia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Muito comum	Erupção cutânea ⁴
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Fadiga ⁵
	Comum	Queda
Investigações	Muito comum	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina no sangue
	Comum	Eletrocardiograma com QTc prolongado, aumento da alanina aminotransferase, redução na contagem de glóbulos brancos, redução na contagem de plaquetas

¹Termo agrupado inclui neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica e parestesia

²Termo agrupado inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, desconforto epigástrico e sensibilidade abdominal

³Termo agrupado inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, desconforto epigástrico e sensibilidade abdominal.

⁴ Termo agrupado inclui erupção cutânea (*rash*), erupção maculopapular, eritema, erupção cutânea macular, dermatite esfoliativa generalizada, erupção cutânea medicamentosa e hipersensibilidade à droga.

⁵Termo agrupado inclui astenia e fadiga.

Outras reações adversas (eventos adversos relacionados ao tratamento) reportadas em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático tratados com ivosidenibe no estudo clínico AG120-C-005 (N=123) foram:

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: linfopenia (0,8%), neutropenia (0,8%), trombocitopenia (0,8%);

Distúrbios da audição e labirinto: zumbido (0,8%);

Distúrbios oculares: visão turva (0,8%);

Distúrbios gastrointestinais: distensão abdominal (2,4%), constipação (3,3%), boca seca (0,8%), dispepsia (1,6%), flatulência (0,8%), doença do refluxo gastroesofágico (0,8%), estomatite (1,6%);

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia (2,4%), calafrios (0,8%), edema generalizado (0,8%), doença semelhante à gripe (0,8%), edema periférico (3,3%), sudorese periférica (0,8%), pirexia (2,4%);

Infecções e infestações: infecção do trato urinário (0,8%);

Investigações: aumento da fosfatase alcalina sanguínea (0,8%), aumento da lactato desidrogenase sanguínea (0,8%), diminuição da contagem de linfócitos (1,6%), diminuição da contagem de neutrófilos (0,8%), perda de peso (0,8%);

Distúrbios do metabolismo e nutrição: hipercalcemia (0,8%), hiperglicemia (0,8%), hiperuricemia (0,8%), hipoalbuminemia (1,6%), hipocalcemia (0,8%), hipocalemia (1,6%), hipomagnesemia (4,1%), hiponatremia (3,3%), hipofosfatemia (1,6%);

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia (2,4%), dor nas costas (0,8%), espasmos musculares (0,8%), mialgia (2,4%);

Distúrbios do sistema nervoso: tontura (0,8%), parestesia (0,8%), neuropatia sensorial periférica (0,8%), sonolência (0,8%);

Distúrbios psiquiátricos: insônia (1,6%);

Distúrbios renais e urinários: proteinúria (0,8%);

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: epistaxe (1,6%), derrame pleural (1,6%), pneumotórax (0,8%);

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: alopecia (1,6%), erupção medicamentosa (0,8%), pele seca (0,8%), eritema (0,8%), miliária (0,8%), distúrbio ungueal (1,6%), suores noturnos (0,8%), prurido (0,8%);

Distúrbios vasculares: ondas de calor (1,6%), hipertensão (1,6%), hipotensão (0,8%).

Descrição das reações adversas selecionadas

Prolongamento do intervalo QTc

No estudo AG120-C-005, nos 123 pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático tratados com ivosidenibe em monoterapia, o prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma foi relatado em 10%; 2% experimentaram reações de Grau 3 ou superior. Com base na análise dos ECGs, 2% dos pacientes apresentaram intervalo QTc > 500 msec e 5% prolongamento do intervalo QTc > 60 msec a partir da linha de base. A redução da dose para controlar os sinais/sintomas foi necessária em 3% dos pacientes. O tempo médio para o início do prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com monoterapia com TIBSOVO® foi de 28 dias. Eletrocardiograma com QT prolongado ocorreu entre 1 dia e até 23 meses após o início do tratamento.

Populações especiais

Idosos

Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre pacientes ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática

A segurança e eficácia de ivosidenibe não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh classes B e C). Observou-se uma tendência para uma maior incidência de reações adversas em pacientes com comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh) (ver itens 8 e 3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após o registro e comercialização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos

imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, é provável que a toxicidade se manifeste como exacerbação das reações adversas associadas ao TIBSOVO® (veja item 9). Os pacientes devem ser monitorados de perto e receber cuidados de suporte adequados (veja itens 5 e 8). Não existe um antídoto específico para a superdose de TIBSOVO®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0089

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Patheon Inc.

Mississauga- Canada

Registrado e importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 42.374.207.0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):

0800 – 703 - 3431



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/04/2024.