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, azul de indigotina 132 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Colangiocarcinoma
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.

Leucemia mieloide aguda (LMA) em combinação com azacitidina
TIBSOVO® é indicado em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada, com mutação no gene IDH1 R132 e que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva.

Leucemia mieloide aguda recidivada ou refratária (LMA R/R)
TIBSOVO® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LMA recidivada ou refratária com mutação no gene IDH1 R132.
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
Colangiocarcinoma
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 (SLP), 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 (SLP) pelo IRC	**N=124**	**N=61**
Eventos, n (%) Progressão da doença Óbito	76 (61) 64 (52) 12 (10)	50 (82) 44 (72) 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 p[2]	<0.0001	
Taxa PFS (%)[3] 6 meses 12 meses	 32.0 21.9	 NE NE
Taxa de resposta objetiva, n (%)	3 (2.4)	0
	ivosidenibe (500mg diariamente)	**Placebo[5]**
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%) **Valor p[2]**	0.79 (0.56, 1.12) 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 SLP (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 (SLP) pelo IRC

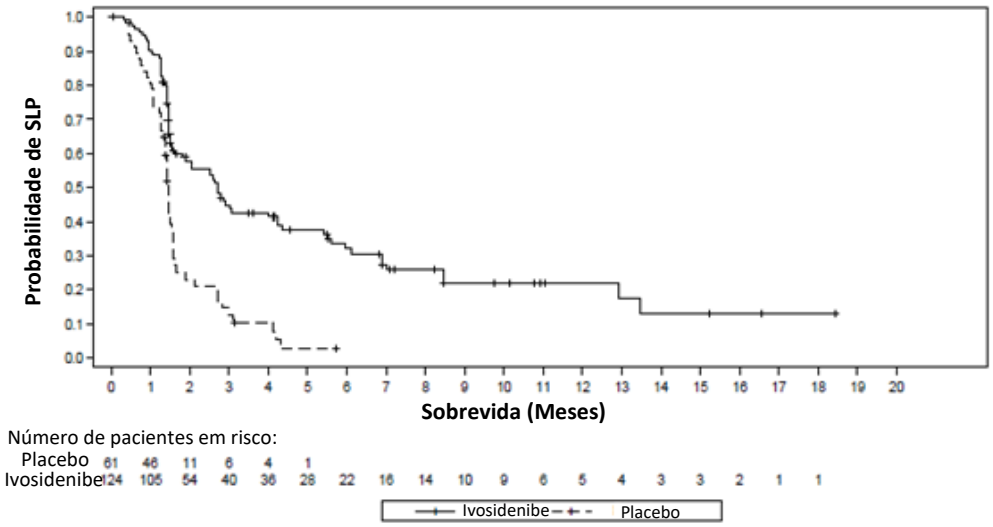
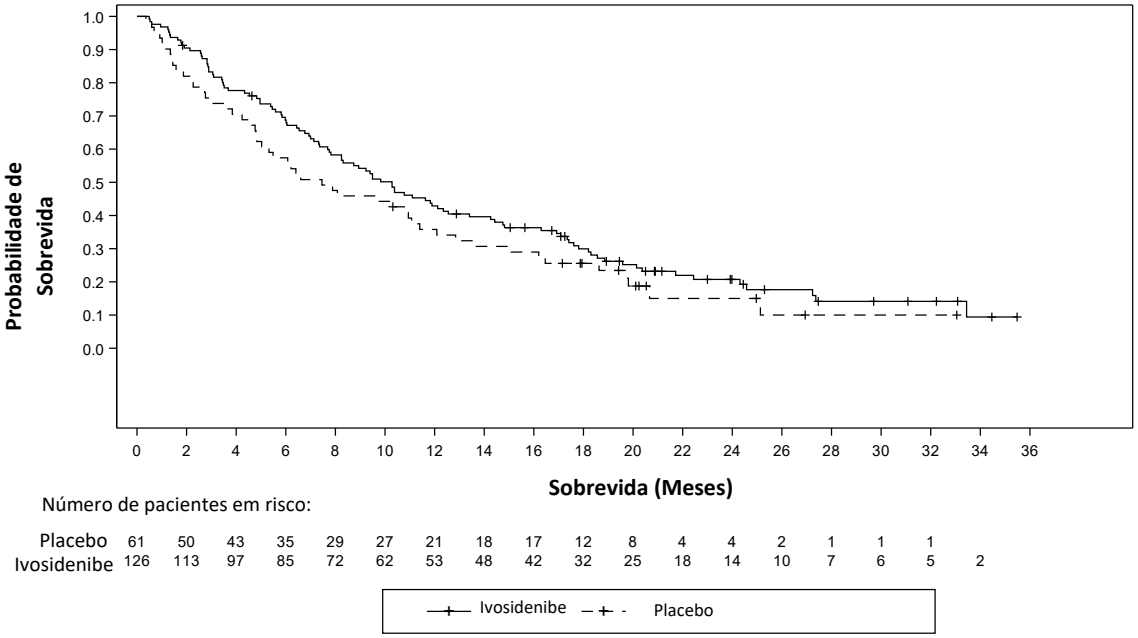


Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida global



Leucemia mieloide aguda (LMA) em combinação com azacitidina

A eficácia e a segurança do TIBSOVO® foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo (AG120-C-009) de 146 pacientes adultos com LMA não tratada anteriormente com uma mutação IDH1 que não eram elegíveis a quimioterapia intensiva. Os pacientes foram randomizados para receber 500 mg de ivosidenibe ou placebo por via oral uma vez ao dia com azacitidina, na dose de 75 mg/m^2/dia por via subcutânea ou intravenosa por 1 semana a cada 4 semanas até o final do estudo, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana dos pacientes tratados com ivosidenibe foi de 76 anos (intervalo: 58 a 84); 58% eram do sexo masculino; 21% eram asiáticos, 17% eram brancos, 62% não informados; e tinham um status de desempenho ECOG de 0 (19%), 1 (44%) ou 2 (36%). Setenta e cinco por cento dos pacientes tinham LMA recém diagnosticada. Os pacientes apresentavam risco citogenético favorável (4%), intermediário (67%) ou ruim/outros

(26%), conforme avaliado pelos investigadores com base nas diretrizes de prática clínica em oncologia da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017).

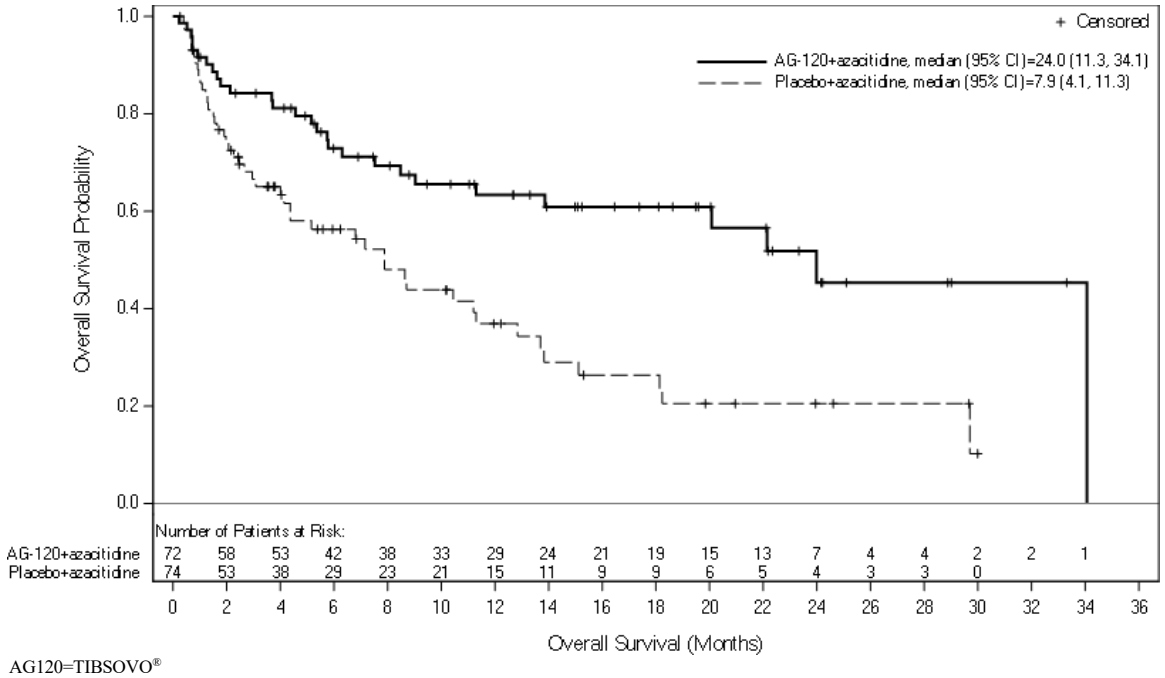
O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de eventos (SLE), medida a partir da data da randomização até a falha do tratamento, recidiva da doença após remissão ou morte por qualquer causa. A falha do tratamento foi definida como a incapacidade de alcançar a remissão completa (RC) até a semana 24. A sobrevida global (SG), a taxa de RC, a taxa de RC + RC com recuperação hematológica parcial (RC + RCh) e a taxa de resposta objetiva (ORR) foram os principais desfechos secundários de eficácia (Tabela 2 e Figura 3).

Tabela 2 - Resultados de eficácia em pacientes com LMA recém-diagnosticada em combinação com azacitidina

Desfecho Clínico	**ivosidenibe (500 mg dia) + azacitidina N=72**	**Placebo + azacitidina N=74**
Sobrevida livre de eventos, eventos (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Falha no tratamento	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidiva da doença após RC	3 (4,2)	2 (2,7)
Morte	1 (1,4)	1 (1,4)
Razão de risco[1] (95% IC)	0,33 (0,16; 0,69)	
Valor de p[2]	0,0011	
Sobrevida Global, eventos (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Mediana de SG (95% IC) meses	24,0 (11,3; 34.1)	7,9 (4,1; 11,3)
Razão de risco[1] (95% IC)	0,44 (0,27; 0,73)	
Valor de p[2]	0,0005	
RC, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% IC[3]	(35,3; 59.3)	(7,7; 25,0)
Razão de probabilidade[4] (95% CI)	4,76 (2,15; 10,50)	
Valor de p[5]	<0,0001	
RC + RCh e, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% IC[3]	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Razão de probabilidade[4] (95% CI)	5,01 (2,32; 10,81)	
Valor de p[5]	<0,0001	
Taxa de resposta objetiva[6], n (%)	45 (62,5)	14 (18,9)
95% CI[3]	(50,3; 73,6)	(10,7; 29,7)
Razão de probabilidade[4] (95% CI)	7,15 (3,31; 15,44)	
Valor de p[5]	<0,0001	
RC + RCi , n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% CI[2]	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Razão de probabilidade[3] (95% CI)	5,90 (2,69; 12,97)	
Valor de p[5]	<0,0001	

IC: intervalo de confiança; RC = Remissão completa; RCh = Remissão completa com recuperação hematológica parcial; RCi = Remissão completa com recuperação hematológica incompleta; RCp = Recuperação Incompleta de Plaquetas; MLFS = estado livre de leucemia morfológica; SG = Sobrevida global; RP = Resposta parcial.
1. A taxa de risco é estimada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da aleatorização (estatuto de LBC e região geográfica) com PBO+AZA como denominador.
2. O valor p é calculado a partir do teste log-rank unilateral estratificado pelos fatores de estratificação da randomização (status de LMA e região geográfica).
3. O IC percentual é calculado pelo método Clopper e Pearson (Binomial exato).
4. A estimativa Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para odds ratio é calculada com PBO+AZA como denominador.
5. O valor p é calculado a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral estratificado pelos fatores de estratificação de randomização (status de LMA e região geográfica)
6. Taxa de resposta objetiva definida como a taxa de RC, RCi (incluindo RCp), PR e MLFS.

Figura 3: Gráfico de Kaplan Meier da sobrevida global (OS)



AG120=TIBSOVO®

Foi observado benefício consistente da SG para os subgrupos pré-especificados, incluindo doença recém diagnosticada (LMA recém diagnosticada e LMA secundária) e região geográfica (fatores de estratificação da randomização), idade (≤ ou > 75 anos), sexo, raça, classificação de LMA pela OMS, linha de base ECOG PS, status de risco citogenético, contagem de glóbulos brancos e porcentagem de blastos na medula óssea.

A taxa de RC + RCi foi maior para ivosidenibe com azacitidina do que para placebo com azacitidina (54,2% [IC 95%: 42,0-66,0] versus 16,2% [IC 95%: 8,7-26,6]; razão de chances de 5,90 [IC 95%: 2,69-12,97]; valor p unilateral <0,0001).

Entre os pacientes que alcançaram RC, RCi (incluindo RCp), PR ou MLFS, a duração mediana da resposta para ivosidenibe com azacitidina e placebo com azacitidina foi de 22,1 meses (IC 95%: 13,0-NE) e 9,2 meses (IC 95%: 6,6 -14,1), respectivamente.

O tempo mediano para a primeira resposta para ivosidenibe com azacitidina e placebo com azacitidina foi de 2 meses (intervalo de 2 a 8 meses; média (desvio padrão - DP): 3 (1) meses) e 4 meses (intervalo de 2 a 9 meses; média (DP): 4 (2) meses), respectivamente.

O tempo mediano para a primeira RC para ivosidenibe com azacitidina e placebo com azacitidina foi de 4 meses (intervalo de 2 a 9; média (DP): 5 (2) meses) e 4 meses (intervalo de 2 a 9; média (DP): 5 (2) meses), respectivamente.

O tempo mediano para a primeira RC + RCh para ivosidenibe com azacitidina e placebo com azacitidina foi de 4 meses (intervalo de 2 a 9 meses; média (DP): 4 (2) meses) e 4 meses (intervalo de 2 a 7 meses; média). (DP): 4 (2) meses), respectivamente.

O tempo mediano para a primeira RC + RCi para ivosidenibe com azacitidina e placebo com azacitidina foi de 3 meses (intervalo de 2 a 7 meses; média (DP): 3 (2) meses) e 4 meses (intervalo de 2 a 7 meses; média). (DP): 4 (1) meses), respectivamente.

Independentemente do estado transfusional basal, uma proporção maior de pacientes que receberam ivosidenibe em combinação com azacitidina (56,9%) apresentou uma independência transfusional pós-basal de glóbulos vermelhos e plaquetas em comparação com pacientes que receberam placebo em combinação com azacitidina

(37,8%) (p unilateral - valor = 0,0182). A dependência transfusional basal de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas foi semelhante nos braços IVO+AZA e PBO+AZA (~54,0%). Entre esses pacientes, uma proporção maior que recebeu IVO+AZA (46,2%) apresentou independência transfusional de glóbulos vermelhos e plaquetas em comparação com aqueles que receberam PBO+AZA (17,5%) (p unilateral = 0,0032).

Uma análise atualizada dos dados de SG (data de corte de dados de 30 de junho de 2022), realizada com 64,2% (N = 95) dos eventos, confirmou o benefício de sobrevida global clinicamente significativo e estatisticamente significativo do ivosidenibe em combinação com azacitidina em comparação com placebo em combinação com azacitidina com uma SG mediana de 29,3 meses vs 7,9 meses, respectivamente (HR = 0,42; IC 95%: 0,27 a 0,65; p unilateral < 0,0001).

Leucemia mieloide aguda recidivada ou refratária
A eficácia de ivosidenibe foi avaliada em um ensaio clínico aberto, de braço único e multicêntrico (Estudo AG120-C-001) em 174 pacientes adultos com LMA recidivada ou refratária com uma mutação em IDH1. O ivosidenibe foi administrado por via oral numa dose inicial de 500 mg por dia até a progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade inaceitável ou à realização de um transplante de medula óssea. Vinte e um (12%) dos 174 pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea após o tratamento com ivosidenibe.

Tabela 3 Características demográficas e da doença na linha de base em pacientes com LMA recém-diagnosticada

Características demográficas e da doença	**TIBSOVO® (500 mg dia)** **N=174**
Demografia	
Idade (Anos) Mediana (Mín, Máx)	67 (18, 87)
Categorias de idade, n (%)	
< 65 anos	63 (36)
≥ 65 anos a < 75 anos	71 (41)
≥ 75 anos	40 (23)
Sexo, n (%)	
Masculino	88 (51)
Feminino	86 (49)
Raça, n (%)	
Branco	108 (62)
Negro ou afro-americano	10 (6)
Asiático	6 (3)
Havaiano nativo/Outras ilhas do Pacífico	1 (1)
Outra/Não fornecido	49 (28)
Características da doença	
ECOG PS, n (%)	
0	36 (21)
1	97 (56)
2	39 (22)
3	2 (1)
Mutações IDH1, n (%)[1]	
R132C	102 (59)
R132H	43 (25)
R132G	12 (7)
R132S	10 (6)
R132L	7 (4)
Risco citogenético, n (%)	
Intermediário	104 (60)
Baixo	47 (27)

Ausente/desconhecido	23 (13)
Tipo de recaída	
Refratária primária	64 (37)
Recaída refratária	45 (26)
Recaída não tratada	65 (37)
Número de recaídas	
0	64 (37)
1	83 (48)
2	21 (12)
≥ 3	6 (3)
Transplante prévio de medula ossea para LMA, n (%)	40 (23)
Dependente de transfusão na linha de base[2], n (%)	110 (63)
Número mediano de terapias anteriores (mín., máx.)	2 (1, 6)
Tipo de LMA, n (%)	
LMA recém diagnosticada	116 (67)
LMA secundária	58 (33)

ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.*
[1] Utilizando resultados confirmatórios do ensaio Abbott RealTime IDH1
[2] Os pacientes foram definidos como dependentes de transfusão na linha de base se tivessem recebido qualquer transfusão nos 56 dias anteriores à primeira dose de ivosidenibe.

Tabela 4 Resultados de eficácia em pacientes com LMA recidivada ou refratária

Desfechos	**ivosidenibe (500 mg por dia) N=174**
RC[1] n (%)	43 (24.7)
IC 95%	(18.5, 31.8)
Mediana DORC[2] (meses)	10.1
IC 95%	(6.5, 22.2)
RCh[3] n (%)	14 (8.0)
IC 95%	(4.5, 13.1)
Mediana DORCh[2] (meses)	3.6
IC 95%	(1, 5.5)
RC+RCh[4] n (%)	57 (32.8)
IC 95%	(25.8, 40.3)
Mediana DORC+RCh[2] (meses)	8.2
IC 95%	(5.6, 12)

IC: intervalo de confiança
1 RC (remissão completa) foi definida como <5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação total das contagens de sangue periférico (plaquetas >100.000/microlitro e contagens absolutas de neutrófilos [ANC] > 1.000/microlitro).
2 DORC (duração da RC), DORCh (duração da RCh) e DORC+RCh (duração da RC+RCh) foi definido como o tempo desde a primeira resposta de RC, RCh ou RC/RCh, respectivamente, até a recidiva ou morte, o que é anterior.
3 RCh (remissão completa com recuperação hematológica parcial) foi definida como < 5% de blastos na medula óssea, sem evidência de doença e recuperação parcial das contagens de sangue periférico (plaquetas > 50.000/microlitro e CAN > 500/microlitro).
4 A taxa de RC+RCh pareceu ser consistente em todas as características demográficas e da doença de base, com exceção do número de regimes anteriores.

Para os pacientes que atingiram uma RC ou RCh, o tempo mediano para RC ou RCh foi de 2 meses (intervalo de 0,9 a 5,6 meses). Dos 57 pacientes que alcançaram uma melhor resposta de RC ou RCh, todos alcançaram essa primeira resposta de RC ou RCh dentro de 6 meses após o início do ivosidenibe. Entre os 110 pacientes que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos e/ou plaquetas no início do estudo 41 (37,3%) tornaram-se independentes de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas em qualquer momento durante os primeiros 56 dias após o início do estudo. Dos 64 pacientes que eram independentes de transfusões de glóbulos vermelhos

e de plaquetas no início do estudo, 38 (59,4%) permaneceram independentes da transfusão em qualquer momento durante os primeiros 56 dias após o início do estudo.

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-hidroxiglutarato (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 medula óssea de pacientes com malignidades hematológicas e na biópsia tumoral de pacientes com colangiocarcinoma, as reduções médias (% coeficiente de variação [%CV]) nas concentrações de 2-HG foram de 93,1% (11,1%) e 82,2% (32,4%), respectivamente.

Na indicação de colangiocarcinoma, ao usar um modelo de concentração QTc de ivosidenibe, um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração de aproximadamente 17,2 mseg (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.

Nas indicações de LMA, ao usar um modelo de concentração-QTc de ivosidenibe, foi estimado um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração de 17,2 mseg (IC 90%: 14,7, 19,7) na Cmax no estado estacionário com base numa análise de 173 pacientes com LMA que receberam 500 mg de ivosidenibe uma vez ao dia.

Farmacocinética

Um total de 10 estudos clínicos contribuíram para a caracterização da farmacologia clínica do ivosidenibe. Foram realizados cinco estudos em indivíduos saudáveis, 3 estudos f em pacientes com doenças malignas avançadas e 2 estudos em doentes com colangiocarcinoma. Dois estudos foram realizados em pacientes com LMA recentemente diagnosticada recebendo ivosidenibe em combinação com azacitidina. Os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados no plasma e na urina. Os parâmetros farmacodinâmicos foram avaliados no plasma, urina, biópsia tumoral e medula óssea (apenas para estudos em pacientes com doenças malignas avançadas).
A farmacocinética no estado estacionário de ivosidenibe 500 mg foi comparável entre doentes com LMA recém diagnosticada e colangiocarcinoma.

A ASC e a C_{max} do ivosidenibe aumentaram menos do que proporcionalmente à dose de 200 mg para 1200 mg uma vez por dia (0,4 a 2,4 vezes a dose recomendada).

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos de ivosidenibe (Tabela 5) foram observados após a administração de 500 mg de ivosidenibe em dose única ou dose diária (para estado estacionário), salvo especificação em contrário:

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos

	Colangiocarcinoma	LMA refratária ou recidivada	LMA em combinação com azacitidina
Parâmetros farmacocinéticos			
Dose única C_{max} (ng/mL)[a]	4.060 (45%)	4.503 (38%)	4.820 (39%)
Estado de equilíbrio C_{max} (ng/mL)[a]	4.799 (33%)	6.551 (44%)	6.145 (34%)
Estado de equilíbrio ASC (ng·hr/mL)[a]	86.382 (34%)	117.348 (50%)	106.326 (41%)
Estado de equilíbrio farmacocinético	Dentro de 14 dias		
Acumulação			
C_{max}	1,2	1,5	1,2
ASC	1,5	1,9	1,6
Absorção			
Mediana T_{max} (hr)	2	3	2
Efeito de alimentos[b] C_{max} ASC_{inf}	 1,98-fold (90% IC: 1,79; 2,19) 1,24-fold (90% IC: 1,16; 1,33)		
Distribuição			
Ligação a proteínas in vitro		92 - 96%	
Volume aparente de distribuição em estado de equilíbrio (Vc/F)[a]	706 (45%)	403 (35%)	504 (22%)
Eliminação			
Liberação aparente no estado de equilíbrio (L/hr)[a]	6,1 (31%)	5,6 (35%)	4,6 (35%)
Meia-vida terminal em estado de equilíbrio (hr)[a]	129 (102%)	58 (42%)	98 (42%)
Metabolismo			
Plasma[c]	>92% de radioatividade total como ivosidenibe		
Vias metabólicas			
Maior	CYP3A4		
Menor	N-desalquilação e vias hidrolíticas		
Excreção[c]			
Urina	17% (10% como ivosidenibe inalterado)		
Fezes	77% (67% como ivosidenibe inalterado)		

a. Parâmetros farmacocinéticos expressos como média (% CV)
b. 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
c. Dados de uma dose única de ivosidenibe radio marcado em indivíduos saudáveis

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

Disfunção renal
Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ivosidenibe em pacientes com disfunção renal leve ou moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m^2). A farmacocinética do ivosidenibe em pacientes com disfunção renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) ou disfunção renal que requer diálise é desconhecida.

Disfunção hepática
Utilizando a classificação NCI, não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenibe em pacientes com disfunção hepática leve. A farmacocinética de ivosidenibe em pacientes com

disfunção hepática moderada e grave é desconhecida. 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 linfoide, 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 ivosidenibe 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

Síndrome de diferenciação para LMA
A síndrome de diferenciação foi observada em pacientes tratados com ivosidenibe e pode apresentar riscos de vida ou ser fatal. A síndrome de diferenciação está associada à rápida proliferação e diferenciação de células mieloides. Os sintomas incluem: leucocitose não infecciosa, edema periférico, pirexia, dispneia, derrame pleural, hipotensão, hipóxia, edema pulmonar, pneumonite, derrame pericárdico, erupção cutânea, sobrecarga de líquidos, síndrome de lise tumoral e aumento da creatinina. Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, iniciar corticosteroides orais ou intravenosos (por exemplo, dexametasona) e monitorização hemodinâmica até

melhoria. Se for observada leucocitose, iniciar tratamento com hidroxiureia e/ou leucaferese conforme indicação clínica (ver item 8, tabela 6).

Prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)
Foi reportado prolongamento 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 hipocalemia e magnésio.

Os pacientes devem ser informados do risco de prolongamento 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 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. 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 m^2). 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, dispositivos intrauterinos, implantes ou contraceptivos injetáveis. (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: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido. Este medicamento 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".

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

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 30ºC). 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.

Modo de usar
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. TIBSOVO® pode ser tomado com ou sem alimentos. Evite refeições ricas em gordura, pois isso leva ao aumento das concentrações plasmáticas de ivosidenibe.
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.

Posologia
Colangiocarcinoma
A dose recomendada é de 500 mg de TIBSOVO® (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.

Leucemia mieloide aguda em combinação com azacitidina
A dose recomendada é de 500 mg de TIBSOVO (2 comprimidos de 250 mg de Tibsovo) por via oral, uma vez ao dia. TIBSOVO® deve ser iniciado no Ciclo 1, Dia 1, em combinação com azacitidina 75 mg/m^2 de área de superfície corporal, por via intravenosa ou subcutânea, uma vez por dia, nos Dias 1-7 (ou Dias 1-5 e 8-9) de cada ciclo de 28 dias. Consulte as informações completas do produto para azacitidina.
O tratamento com TIBSOVO® deve ser continuado até a progressão da doença ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente. Para pacientes sem progressão da doença ou toxicidade inaceitável, recomenda-se tratar os pacientes por um período mínimo de 6 meses, para dar tempo à resposta clínica.

Leucemia mieloide aguda refratária ou recidiva:
A dose recomendada é de 500 mg de TIBSOVO (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. Para pacientes sem progressão da doença ou toxicidade inaceitável, recomenda-se tratar os pacientes por um período mínimo de 6 meses, para dar tempo à resposta clínica.

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**
Síndrome de diferenciação	• Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, administrar corticosteroides sistêmicos por no mínimo 3 dias e diminuir gradualmente após a resolução dos sintomas. • Iniciar o monitoramento hemodinâmico até resolução dos sintomas e durante um mínimo de 3 dias. • Interromper o TIBSOVO® se os sinais e/ou sintomas graves persistirem durante mais de 48 horas após o início dos corticosteroides sistémicos. • Retomar o TIBSOVO® na dose de 500 mg uma vez por dia após resolução dos sintomas e melhoria do quadro clínico.
Leucocitose (contagem de glóbulos brancos > 25 x 10^9/L ou um aumento absoluto na contagem total de glóbulos brancos > 15 x 10^9/L desde o início)	• Iniciar o tratamento com hidroxiureia de acordo com os padrões de tratamento e leucaferese conforme indicação clínica. • Diminuir gradualmente a hidroxiureia somente após a melhora ou resolução da leucocitose. • Interromper o TIBSOVO® se a leucocitose não melhorar. • Retomar o TIBSOVO® na dose de 500 mg por dia quando a leucocitose tiver sido resolvida.
Prolongamento do intervalo QTc > 480 a 500 ms (Grau 2, veja itens 5, 6 e 9)	• 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 ivosidenibe 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)	• 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	• Descontinuar o tratamento definitivamente.

ventricular com risco de vida (Grau 4, veja itens 5, 6 e 9)	
Outras reações adversas Grau 3 ou superior	• 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). • 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 500 mg 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 m^2) ou moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2). A dose recomendada não foi determinada para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2). 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Colangiocarcinoma
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

[1]Termo agrupado inclui neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica e parestesia
[2]Termo agrupado inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, desconforto epigástrico e sensibilidade abdominal
[3]Termo 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.
[5]Termo 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%).

Leucemia mieloide aguda (LMA) em combinação com azacitidina
Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais comuns foram vômitos (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), prolongamento de QT no eletrocardiograma (21%), insônia (19%).
As reações adversas graves mais comuns foram síndrome de diferenciação (8%) e trombocitopenia (3%).
Em pacientes tratados com TIBSOVO® em associação com azacitidina, a frequência de descontinuação de TIBSOVO® devido a reações adversas foi de 6%. As reações adversas que levaram à descontinuação foram prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (1%), insônia (1%), neutropenia (1%) e trombocitopenia (1%).
A frequência de interrupções da dose de TIBSOVO® devido a reações adversas foi de 35%. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram neutropenia (24%), prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (7%), trombocitopenia (7%), leucopenia (4%) e síndrome de diferenciação (3%).
A frequência de redução da dose de TIBSOVO® devido a reações adversas foi de 19%. As reações adversas que levaram à redução da dose foram prolongamento do QT no eletrocardiograma (10%), neutropenia (8%) e trombocitopenia (1%).

Lista tabulada de reações adversas
As frequências de reações adversas são baseadas no Estudo AG120-C-009 que incluiu 72 pacientes com LMA recém diagnosticada, randomizados e tratados com TIBSOVO® (500 mg por dia) em combinação com azacitidina. A duração mediana do tratamento com TIBSOVO® foi de 8 meses (intervalo de 0,1 a 40,0 meses). As frequências de reações adversas baseiam-se nas frequências de eventos adversos por todas as causas, em que uma proporção dos eventos de uma reação adversa pode ter outras causas que não o TIBSOVO®, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequente (≥ 1/1 000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (<1/10 000).

Tabela 4: Reações adversas a medicamentos relatadas em pacientes com LMA recém diagnosticadas tratados com TIBSOVO® em combinação com azacitidina no estudo clínico AG120-C-009 (N=72)

Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Muito comum	Síndrome de Diferenciação, Leucocitose, Trombocitopenia, Neutropenia
	Comum	Leucopenia
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Insônia
Distúrbios do Sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça, tontura
	Comum	Neuropatia periférica
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Vômito[1]
	Comum	Dor orofaríngea
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor nas extremidades, Artralgia, Dor nas costas
Investigações	Muito comum	Eletrocardiograma com intervalo QTc prolongado

[1]. O termo agrupado inclui vômito e ânsia de vômito.

Leucemia mieloide aguda recidivada ou refratária (LMA R/R)
Resumo do perfil de segurança
A duração mediana da exposição ao TIBSOVO® foi de 3,9 meses (intervalo de 0,1 a 39,5 meses). Sessenta e cinco pacientes (36%) foram expostos ao TIBSOVO® durante pelo menos 6 meses e 16 pacientes (9%) foram expostos durante pelo menos 1 ano.

As reações adversas graves (≥ 5%) foram síndrome de diferenciação (10%), leucocitose (10%) e eletrocardiograma com intervalo QT prolongado (7%).

As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (7%), síndrome de diferenciação (3%), leucocitose (3%) e dispneia (3%). Cinco dos 179 pacientes (3%) necessitaram de redução da dose devido a uma reação adversa. As reações adversas que levaram à redução da dose incluíram eletrocardiograma com prolongamento do QT (1%), diarreia (1%), náusea (1%), diminuição da hemoglobina (1%) e aumento das transaminases (1%). As reações adversas que levaram à descontinuação permanente incluíram síndrome de Guillain-Barré (1%), erupção cutânea (1%), estomatite (1%) e aumento da creatinina (1%).

As reações adversas mais comuns relatadas no ensaio (Estudo AG120-C-001), em pacientes com LMA recidivada ou refratária, são mostradas na Tabela 5.

As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequente (≥ 1/1 000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (<1/10 000).

Tabela 5: Reações adversas mais comuns relatadas em pacientes com LMA recidivada ou refratária no estudo AG120-C-001 (N=179)

Classe de sistema de órgãos padrão MedDRA	Frequência	Reações adversas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito Comum	Fadiga[1], Edema[2], Pirexia, Dor no peito[3]
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Muito Comum	Leucocitose[4], Síndrome de Diferenciação[5]
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Muito Comum	Artralgia[6], Mialgia[7]
Problemas gastrointestinais	Muito Comum	Diarreia, Náusea, Mucosite[8], Prisão de ventre, Vômito[9], Dor abdominal[10]

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito Comum	Dispneia[11], Tosse[12], Derrame pleural
Investigações	Muito Comum	Eletrocardiograma com intervalo QT prolongado
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Muito Comum	Erupção cutânea[13]
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito Comum	Diminuição do apetite, síndrome de lise tumoral
Distúrbios do sistema nervoso	Muito Comum	Dor de cabeça, neuropatia[14]
Distúrbios vasculares	Muito Comum	Hipotensão[15]

1. O termo agrupado inclui astenia e fadiga.
2. O termo agrupado inclui edema periférico, edema, sobrecarga de líquidos, retenção de líquidos e edema facial.
3. O termo agrupado inclui angina de peito, dor torácica, desconforto torácico e dor torácica não cardíaca.
4. O termo agrupado inclui leucocitose, hiperleucocitose e aumento da contagem de glóbulos brancos.
5. A síndrome de diferenciação pode estar associada a outros acontecimentos frequentemente notificados, tais como edema periférico, leucocitose, pirexia, dispneia, derrame pleural, hipotensão, hipóxia, edema pulmonar, pneumonia, derrame pericárdico, erupção cutânea, sobrecarga de fluidos, síndrome de lise tumoral e aumento da creatinina.
6. O termo agrupado inclui artralgia, dor nas costas, rigidez musculoesquelética, dor no pescoço e dor nas extremidades.
7.O termo agrupado inclui mialgia, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético e mialgia intercostal.
8. O termo agrupado inclui úlcera aftosa, dor esofágica, esofagite, dor gengival, gengivite, ulceração bucal, inflamação da mucosa, dor oral, dor orofaríngea, proctalgia e estomatite.
9. O termo agrupado inclui vômito e ânsia de vômito.
10. O termo agrupado inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal e sensibilidade abdominal.
11. O termo agrupado inclui dispneia, insuficiência respiratória, hipóxia e dispneia de esforço.
12. O termo agrupado inclui tosse, tosse produtiva e síndrome da tosse das vias aéreas superiores.
13. O termo agrupado inclui dermatite acneiforme, dermatite, erupção cutânea, erupção cutânea máculo-papular, urticária, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea papular, esfoliação cutânea e úlcera cutânea.
14. O termo agrupado inclui ataxia, sensação de queimação, distúrbio da marcha, síndrome de Guillain-Barré, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica e distúrbio sensorial.
15. O termo agrupado inclui hipotensão e hipotensão ortostática.

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 mseg e 5% prolongamento do intervalo QTc > 60 mseg 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

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/04/2024	NA	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2022	4855824/22-9	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	16/04/2024	VPS/ VP: Todos - Inclusão inicial	VP/VPS	250 MG COM REV FR PLAS PEAD OPC X 60
20/08/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/08/2024 10/09/2024	1127190/24-6 1241763/24-7	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	18/08/2025	VPS: 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR	VP/VPS	250 MG COM REV FR PLAS PEAD OPC X 60

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		