



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-136777119-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-136777119-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición 8419/23 correspondiente a la especialidad medicinal TIBSOVO / IVOSIDENIB, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO / IVOSIDENIB 250 mg, Certificado N° 59.965.

Que los errores detectados recaen en la denominación del envase primario y el país del domicilio del acondicionador tanto en el rótulo como en el prospecto aprobados.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. – Rectifíquense los errores materiales detectados en la Disposición 8419/23, apruebanse y sustitúyanse los rótulos por los obrantes en los documentos IF-2024-00283545-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-00283317-APN-DERM#ANMAT; el prospecto por el obrante en el documento IF-2024-00283125-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2°. –Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.965, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-136777119- -APN-DGA#ANMAT

mb

ML

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.01.18 15:34:31 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.18 15:34:33 -03:00

**TIBSOVO**  
**IVOSIDENIB 250 mg**  
**COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada  
Vía de Administración: Oral

Industria: Canadiense

**Nombre del Medicamento**

Tibsovo

**Forma Farmacéutica**

Comprimidos

**Composición Cualitativa y Cuantitativa**

Cada comprimido contiene 250 mg de Ivosidenib.

**Excipientes:** dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, acetato-succinato de Hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril-sulfato sódico.

**Recubrimiento:** FD&C azul N.º 2, Hipromelosa, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.

**Acción Terapéutica:**

Grupo Farmacoterapéutico: Agente antineoplásico; otro agente antineoplásico

Código ATC: L01XX62.

**INDICACIONES:**

**Leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente**

TIBSOVO está indicado en asociación con azacitidina o como monoterapia para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA) de diagnóstico reciente con una mutación susceptible de isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1), detectada en una prueba aprobada por la FDA, en pacientes adultos  $\geq 75$  años o que presentan comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia de inducción intensiva [consulte Posología y administración, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

**Leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento**

TIBSOVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante o resistente al tratamiento con una mutación susceptible de isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1), detectada por una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y administración, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

**Colangiocarcinoma metastásico o avanzado localmente**

TIBSOVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colangiocarcinoma metastásico o avanzado localmente, tratado con anterioridad, con una mutación de isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1), detectada mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y administración, Farmacología clínica y Estudios clínicos].

## POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

- **Selección de pacientes**

### **Leucemia mieloide aguda**

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento de la LMA con TIBSOVO en función de la presencia de mutaciones de la IDH1 en la sangre o la médula ósea [véase Estudios clínicos]. Los pacientes con LMA sin mutaciones de la IDH1 en el momento del diagnóstico deben volver a evaluarse en la recaída porque puede surgir una mutación de la IDH1 durante el tratamiento y en la recaída.

### **Colangiocarcinoma metastásico o avanzado localmente**

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento del colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico con TIBSOVO en función de la presencia de mutaciones de la IDH1 [véase Estudios clínicos].

Se dispone de información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de las mutaciones de IDH1 en la LMA y el colangiocarcinoma en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

### **Dosis recomendada**

#### **LMA de diagnóstico reciente (politerapia)**

La dosis recomendada de TIBSOVO es de 500 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Comenzar la administración de TIBSOVO el Día 1 del Ciclo 1 en asociación con azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> por vía subcutánea o intravenosa una vez al día los Días 1-7 (o los Días 1-5 y 8-9) de cada ciclo de 28 días [véase Estudios clínicos (14.1)]. Véase información adicional sobre la administración en la información sobre la prescripción de azacitidina.

En el caso de pacientes sin progresión de la enfermedad ni toxicidad inaceptable, continuar TIBSOVO, en asociación con azacitidina, durante un mínimo de 6 meses para darles tiempo para la remisión clínica.

#### **LMA de diagnóstico reciente y LMA recidivante o resistente al tratamiento (monoterapia)**

La dosis recomendada de TIBSOVO es de 500 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable [véase Estudios clínicos].

En el caso de pacientes sin progresión de la enfermedad ni toxicidad inaceptable, continuar TIBSOVO durante un mínimo de 6 meses para darles tiempo para la remisión clínica.

### **Colangiocarcinoma**

La dosis recomendada de TIBSOVO es de 500 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable [véase Estudios clínicos].

TIBSOVO puede administrarse con o sin alimentos. No administrar TIBSOVO junto con una comida rica en grasas por el aumento de la concentración del ivosidenib [véanse Advertencias y precauciones y Farmacología clínica]. No partir, triturar ni masticar los comprimidos de TIBSOVO. Administrar los comprimidos de TIBSOVO por vía oral aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se vomita una dosis de TIBSOVO, no tomar otra de reemplazo; esperar hasta que llegue el momento de tomar la dosis siguiente prevista. Si se omite una dosis de TIBSOVO o no se toma en el horario habitual, administrar la dosis lo antes posible y al menos 12 horas antes de la dosis siguiente prevista. Al día siguiente, retornar al horario habitual. No administrar 2 dosis dentro de un lapso de 12 horas.

### **Control y modificaciones de la dosis por toxicidad**

Realizar un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento. Controlar los ECG al menos una vez por semana durante las primeras 3 semanas de tratamiento y luego al menos una vez al mes durante el tiempo restante de tratamiento. Tratar de inmediato cualquier anomalía [véase Reacciones adversas].

Interrumpir la administración o reducir la dosis en caso de toxicidad. Véase en el Cuadro 1 orientación para

modificar la dosis.

**Cuadro 1: Modificaciones de dosis recomendadas para TIBSOVO**

| Reacciones adversas   | Acción recomendada  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de diferenciación</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se sospecha síndrome de diferenciación, administrar corticoesteroides sistémicos e iniciar el control hemodinámico hasta la resolución de los síntomas y durante al menos 3 días [véase <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>].</li> <li>Interrumpir TIBSOVO si los signos y/o síntomas graves persisten por más de 48 horas tras comenzar con los corticoesteroides sistémicos [véase <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>].</li> <li>Reanudar TIBSOVO cuando los signos y síntomas mejoren a un grado 2* o inferior.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocitosis no infecciosa (cifra de leucocitos mayor a <math>25 \times 10^9/L</math> o aumento absoluto de la cifra total de leucocitos mayor a <math>15 \times 10^9/L</math> respecto del inicio)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar un tratamiento con hidroxycarbamida, según las prácticas institucionales estándar, y leucaféresis si se indica clínicamente.</li> <li>Ir reduciendo la hidroxycarbamida solo una vez que mejore o se resuelva la leucocitosis.</li> <li>Interrumpir TIBSOVO si la leucocitosis no mejora con la hidroxycarbamida, y luego reanudar TIBSOVO con 500 mg por día cuando se haya resuelto la leucocitosis.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo QTc mayor a 480 ms hasta 500 ms</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Controlar y complementar los niveles de electrolitos como se indica clínicamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].</li> <li>Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes que se sepa que prolongan el intervalo QTc [véase <i>Interacciones medicamentosas (7.1)</i>].</li> <li>Interrumpir TIBSOVO.</li> <li>Reiniciar TIBSOVO con 500 mg una vez al día después de que el intervalo QTc vuelva a ser menor o igual a 480 ms.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo QTc mayor a 500 ms</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Controlar y complementar los niveles de electrolitos como se indica clínicamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].</li> <li>Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes que se sepa que prolongan el intervalo QTc [véase <i>Interacciones medicamentosas (7.1)</i>].</li> <li>Interrumpir TIBSOVO.</li> <li>Reanudar TIBSOVO con una dosis reducida de 250 mg una vez al día después de que el intervalo QTc vuelva a estar dentro de 30 ms respecto del inicio o sea menor o igual a 480 ms.</li> <li>Controlar los ECG al menos semanalmente durante 2 semanas después de que se resuelva</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia potencialmente mortal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir TIBSOVO definitivamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir TIBSOVO definitivamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i>].</li> </ul>   |

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras reacciones adversas de grado 3*</li> </ul> | <p><i>Monoterapia para LMA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir TIBSOVO hasta que la toxicidad mejore a grado 2* o inferior.</li> <li>• Reanudar TIBSOVO con 250 mg una vez al día; puede aumentarse a 500 mg una vez al día si la toxicidad mejora a grado 1* o inferior.</li> <li>• Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3* o superior, interrumpir TIBSOVO.</li> </ul> <p><i>LMA en asociación con azacitidina, colangiocarcinoma:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir TIBSOVO hasta que la toxicidad mejore a grado 1* o inferior, o al valor inicial, y luego reanudarlo con 500 mg por día (toxicidad de grado 3) o 250 mg por día (toxicidad de grado 4).</li> <li>• Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3 (por segunda vez), reducir la dosis de TIBSOVO a 250 mg por día hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar la dosis de 500 mg por día.</li> </ul> |
|---|---|

\* El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave, el grado 4 es potencialmente mortal.

### Pacientes con leucemia mielógena aguda

Evaluar los hemogramas y los análisis bioquímicos de la sangre antes de comenzar con TIBSOVO, al menos una vez por semana durante el primer mes, semana de por medio durante el segundo mes y una vez al mes durante el tiempo restante de tratamiento. Controlar la creatina-cinasa en sangre semanalmente durante el primer mes de tratamiento.

Modificación de la dosis para el uso junto con inhibidores potentes de la CYP3A4

Si es necesario coadministrar un inhibidor potente de la CYP3A4, reducir la dosis de TIBSOVO a 250 mg una vez al día. Si se interrumpe el inhibidor potente, aumentar la dosis de TIBSOVO (transcurridas al menos 5 semividas del inhibidor potente de la CYP3A4) a la dosis recomendada de 500 mg una vez al día.

### **CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- **Síndrome de diferenciación en la LMA**

En el estudio de politerapia AG120-C-009, el 15% (11/71) de los pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con TIBSOVO más azacitidina experimentaron síndrome de diferenciación [véase Reacciones adversas]. El síndrome de diferenciación se relaciona con la rápida proliferación y diferenciación de las células mielocíticas y puede ser potencialmente mortal o mortal. Los síntomas del síndrome de diferenciación en pacientes tratados con TIBSOVO incluyeron leucocitosis no infecciosa, edema periférico, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión arterial, hipoxia, edema pulmonar, neumonía, derrame pericárdico, erupción cutánea, sobrecarga hídrica, síndrome de lisis tumoral y aumento de la creatinina. De los 11 pacientes con LMA de diagnóstico reciente que sufrieron síndrome de diferenciación con TIBSOVO más azacitidina, 8 (73%) se recuperaron. Se produjo síndrome de diferenciación ya 3 días después de comenzar el tratamiento y durante el primer mes de tratamiento.

En el ensayo clínico de monoterapia AG120-C-001, el 25% (7/28) de los pacientes con LMA de diagnóstico reciente y el 19% (34/179) de los pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento tratados con TIBSOVO experimentaron síndrome de diferenciación [véase Reacciones adversas]. De los 7 pacientes con LMA de diagnóstico reciente que sufrieron síndrome de diferenciación, 6 (86%) pacientes se recuperaron. De los 34 pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento que sufrieron síndrome de diferenciación, 27 (79%) pacientes se recuperaron tras el tratamiento o tras la interrupción de la dosis de TIBSOVO. Se produjo síndrome

de diferenciación ya desde el día posterior y hasta 3 meses después de comenzar con TIBSOVO, y se observó con o sin leucocitosis concomitante.

Si se sospecha síndrome de diferenciación, iniciar un tratamiento con dexametasona 10 mg i.v. cada 12 horas (o dosis equivalente de otro corticoesteroide oral o i.v.) y control hemodinámico hasta la mejora [véase Posología]. Si se observa leucocitosis no infecciosa concomitante, iniciar un tratamiento con hidroxycarbamida o leucaféresis, según se indique clínicamente. Ir reduciendo los corticoesteroides y la hidroxycarbamida tras la resolución de los síntomas y administrar corticoesteroides durante un mínimo de 3 días. Los síntomas del síndrome de diferenciación pueden volver a aparecer con la interrupción prematura del tratamiento con corticoesteroides y/o hidroxycarbamida. Si los signos y/o síntomas graves persisten por más de 48 horas tras comenzar con los corticoesteroides, interrumpir TIBSOVO hasta que los signos y síntomas ya no sean graves [véase Posología].

### **Prolongación del intervalo QTc**

Los pacientes tratados con TIBSOVO pueden padecer prolongación del QT (QTc) [véase Farmacología clínica (12.2)] y arritmias ventriculares.

De los 71 pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con TIBSOVO en asociación con azacitidina en el ensayo clínico (Estudio AG120-C-009), se halló que 10 (14%) tenían un intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca con la fórmula de Fridericia (QTcF) mayor a 500 ms y 15 de 69 (22%) pacientes presentaban un aumento respecto del QTcF inicial mayor a 60 ms [véase Reacciones adversas]. El ensayo clínico excluyó pacientes con un QTcF  $\geq$  470 ms u otros factores que aumentaban el riesgo de prolongación del QT o episodios arrítmicos (por ej., insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV según la NYHA, hipopotasiemia, antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT prolongado).

De los 258 pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con TIBSOVO como monoterapia en el ensayo clínico (AG120-C-001), se halló que el 9% tenía un intervalo QTc mayor a 500 ms y el 14% de los pacientes presentaban un aumento respecto del QTc inicial mayor a 60 ms [véase Reacciones adversas]. Un paciente tuvo fibrilación ventricular atribuida a TIBSOVO. El ensayo clínico excluyó pacientes con un QTc inicial de  $\geq$  450 ms (salvo que el QTc  $\geq$  450 ms se debiera a bloqueo de rama preexistente) o con antecedentes de síndrome del QT prolongado o enfermedad cardiovascular no controlada o significativa.

De los 123 pacientes con colangiocarcinoma tratados con TIBSOVO en el ensayo clínico (Estudio AG120-C-005), se halló que el 2% tenía un intervalo QTc mayor a 500 ms y el 5% de los pacientes presentaban un aumento respecto del QTc inicial mayor a 60 ms [véase Reacciones adversas]. El ensayo clínico excluyó pacientes con un intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca con la fórmula de Fridericia (QTcF)  $\geq$  450 ms u otros factores que aumentaban el riesgo de prolongación del QT o episodios arrítmicos (por ej., insuficiencia cardíaca, hipopotasiemia, antecedentes familiares de síndrome del intervalo QT prolongado).

El uso concomitante de TIBSOVO con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc (por ej., antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antimicóticos triazoles, antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub>) e inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véanse Interacciones medicamentosas, Farmacología clínica]. Controlar los electrocardiogramas (ECG) y electrolitos [véase Posología].

En pacientes con síndrome congénito del intervalo QTc prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías hidroelectrolíticas o aquellos que toman medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc, es posible que se necesite un control más frecuente.

Interrumpir TIBSOVO si el QTc aumenta a más de 480 ms y menos de 500 ms. Interrumpir y reducir la dosis de TIBSOVO si el QTc aumenta a más de 500 ms. Interrumpir definitivamente TIBSOVO en los casos de prolongación del intervalo QTc con signos o síntomas de arritmia potencialmente mortal [véase Posología].

### Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré puede aparecer en pacientes tratados con TIBSOVO. El síndrome de Guillain-Barré se presentó en <1% (2/258) de los pacientes tratados con TIBSOVO en el estudio AG120-C-001 [véase Reacciones adversas].

Controlar a quienes toman TIBSOVO para detectar la aparición de nuevos signos o síntomas de neuropatía motora y/o sensitiva, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones de la sensibilidad, parestesias o dificultad para respirar. Interrumpir TIBSOVO en forma definitiva en pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré [véase Posología].

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de otros fármacos en ivosidenib

| <b>Inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4</b> |   |
|--|---|
| Repercusión clínica                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La coadministración de TIBSOVO con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 aumentó las concentraciones plasmáticas de ivosidenib [véase <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].</li> <li>• Las mayores concentraciones plasmáticas de ivosidenib pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2)].</li> </ul>   |
| Prevención o tratamiento                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar tratamientos alternativos que no sean inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 durante la terapia con TIBSOVO.</li> <li>• Si la coadministración de un inhibidor potente de la CYP3A4 es inevitable, reducir la dosis de TIBSOVO a 250 mg una vez al día [véase <i>Posología</i> (2.3)].</li> <li>• Controlar a los pacientes para detectar si aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase</li> </ul> |
| <b>Inductores potentes de la CYP3A4</b>              |   |
| Repercusión clínica                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La coadministración de TIBSOVO con inductores potentes de la CYP3A4 disminuyó las concentraciones plasmáticas de ivosidenib [véase <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].</li> </ul>   |
| Prevención o tratamiento                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar la administración conjunta de inductores potentes de la CYP3A4 con TIBSOVO.</li> </ul>  |
| <b>Fármacos que prolongan el intervalo QTc</b>       |   |
| Repercusión clínica                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La coadministración de TIBSOVO con fármacos que prolongan el intervalo QTc puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2)].</li> </ul>   |
| Prevención o tratamiento                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar la administración conjunta de fármacos que prolongan el intervalo QTc con TIBSOVO o reemplazar por tratamientos alternativos.</li> <li>• Si la coadministración de un fármaco que prolonga el intervalo QTc es inevitable, controlar a los pacientes para detectar si aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2)].</li> </ul>  |

### Efecto de ivosidenib en otros fármacos

El ivosidenib induce la CYP3A4 y puede inducir la CYP2C9. La coadministración reduce las concentraciones de fármacos que son sustratos sensibles de la CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de fármacos que son sustratos sensibles de la CYP2C9 [véase *Farmacología clínica*]. Recurrir a tratamientos alternativos que no sean sustratos sensibles de la CYP3A4 y de la CYP2C9 durante la terapia con TIBSOVO. Si la coadministración de



TIBSOVO con sustratos sensibles de la CYP3A4 o con sustratos de la CYP2C9 es inevitable, controlar a los pacientes para detectar la pérdida de efecto terapéutico de estos fármacos.

No administrar TIBSOVO con antimicóticos que sean sustratos de la CYP3A4 porque se prevé la pérdida de la eficacia antimicótica.

La coadministración de TIBSOVO puede reducir las concentraciones de los anticonceptivos hormonales; considerar otros métodos anticonceptivos en pacientes que tomen TIBSOVO.

***Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234***

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de riesgos

A partir de estudios de toxicidad embriofetal en animales, TIBSOVO puede causar daño fetal si se administra a embarazadas. No hay datos sobre el uso de TIBSOVO en embarazadas que den cuenta de un riesgo de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos asociado con el fármaco. En estudios de toxicidad embriofetal en animales, la administración oral de ivosidenib a ratas y conejas preñadas durante la organogenia se relacionó con mortalidad embriofetal y alteraciones del crecimiento a partir de 2 veces la exposición clínica en situación de equilibrio según el ABC a la dosis recomendada en humanos (véase Datos). Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, avisar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Hay desenlaces adversos en el embarazo más allá de la salud de la madre o el uso de medicamentos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos identificados clínicamente es de 2%-4% y de 15%-20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos obtenidos en animales*

El ivosidenib administrado a ratas preñadas en una dosis de 500 mg/kg/día durante la organogenia (días de gestación 6-17) se asoció con efectos embriofetales adversos, entre ellos reducción del peso fetal, y variaciones esqueléticas. Estos efectos ocurrieron en ratas con aproximadamente 2 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 500 mg por día.

En conejas preñadas tratadas durante la organogenia (días de gestación 7-20), el ivosidenib resultó ser tóxico para la madre con dosis de 180 mg/kg/día (exposición de aproximadamente 3,9 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 500 mg por día) y causó abortos espontáneos, así como también reducción del peso fetal, variaciones esqueléticas y variaciones viscerales.

### **Lactancia**

#### *Resumen de riesgos*

No hay datos sobre la presencia de ivosidenib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, debe aconsejarse a las pacientes no amamantar durante el tratamiento con TIBSOVO y hasta 1 mes después de la última dosis.

### **Uso en niños**

No se han comprobado la seguridad y la eficacia de TIBSOVO en niños.

### *Uso en ancianos*

De los 72 pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con TIBSOVO en asociación con azacitidina, el 94% era mayor de 65 años y el 54% era mayor de 75 años. De los 34 pacientes con LMA de diagnóstico reciente tratados con TIBSOVO en monoterapia, el 97% era mayor de 65 años y el 56% era mayor de 75 años. De los 179 pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento tratados con TIBSOVO en monoterapia, el 63% era mayor de 65 años y el 22% era mayor de 75 años. De los 124 pacientes con colangiocarcinoma tratados con TIBSOVO en el Estudio AG120-C-005, el 37% era mayor de 65 años y el 11% era mayor de 75 años.

No se observaron diferencias generales en cuanto a la eficacia o la seguridad entre pacientes mayores de 65 años y pacientes más jóvenes.

### **Insuficiencia renal**

No se recomienda modificar la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (FGe  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, MDRD). Se desconocen la farmacocinética y la seguridad del ivosidenib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe  $<$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, MDRD) o insuficiencia renal con necesidad de diálisis [véase Farmacología clínica (12.3)]. En el caso de quienes padecen insuficiencia renal grave preexistente o requieren diálisis, considerar los riesgos y los beneficios potenciales antes de iniciar el tratamiento con TIBSOVO.

### **Insuficiencia hepática**

No se recomienda modificar la dosis inicial para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B según Child-Pugh) [véase Farmacología clínica]. Se desconocen la farmacocinética y la seguridad del ivosidenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según Child-Pugh). En el caso de quienes padecen insuficiencia hepática grave preexistente, considerar los riesgos y los beneficios potenciales antes de iniciar el tratamiento con TIBSOVO.

### **REACCIONES ADVERSAS**

- Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se describen en otras partes del etiquetado:
- Síndrome de diferenciación en la LMA [véase Advertencias y precauciones].
- Prolongación del intervalo QTc [véase Advertencias y precauciones].
- Síndrome de Guillain-Barré [véase Advertencias y precauciones].

### **Experiencia con ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

### **Leucemia mieloide aguda**

En la LMA, la población de seguridad refleja la exposición a 500 mg diarios de TIBSOVO en asociación con azacitidina o como monoterapia en pacientes de los Estudios AG120-C-009 (N=71) y AG120-C-001 (N=213), respectivamente [véase Estudios clínicos]. En esta población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes incluídas alteraciones de laboratorio ( $\geq 25\%$  en cualquiera de los ensayos) fueron disminución de leucocitos, diarrea, disminución de la hemoglobina, disminución de las plaquetas, aumento de la glucosa, fatiga, aumento de la fosfatasa alcalina, edema, disminución del potasio, náuseas, vómitos, disminución de la fosfatasa, disminución del apetito, disminución del sodio, leucocitosis, disminución del magnesio, aumento de la aspartato-aminotransferasa, artralgia, disnea, aumento del ácido úrico, dolor abdominal, aumento de la creatinina, mucositis, erupción cutánea, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, síndrome de diferenciación, disminución del calcio, disminución de neutrófilos y mialgia.

### **LMA de diagnóstico reciente**

#### **TIBSOVO en asociación con azacitidina**

La seguridad de TIBSOVO se evaluó en pacientes con LMA tratados con TIBSOVO en asociación con azacitidina, en el Estudio AG120-C-009 [véase Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes tomaron al menos una dosis de TIBSOVO 500 mg por día (N=71) o bien placebo (N=73). En quienes recibieron TIBSOVO en asociación con azacitidina, la mediana de duración de la exposición a TIBSOVO fue de 6 meses (intervalo de 0 a 33 meses). Treinta y cuatro pacientes (48%) se expusieron a TIBSOVO durante al menos 6 meses y 22 pacientes (31%) se expusieron durante al menos 1 año.

Las reacciones adversas graves frecuentes ( $\geq 5\%$ ) experimentadas por quienes tomaron TIBSOVO en asociación con azacitidina incluyeron síndrome de diferenciación (8%).

Hubo reacciones adversas mortales en el 4% de quienes tomaron TIBSOVO en asociación con azacitidina, debido al síndrome de diferenciación (3%) y un caso de isquemia cerebral.

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de TIBSOVO en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron síndrome de diferenciación (3%) y embolia pulmonar (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $>5\%$ ) que provocaron la interrupción de TIBSOVO fueron neutrocitopenia (25%), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (7%) y trombocitopenia (7%).

Las reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis de TIBSOVO fueron intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (8%), neutrocitopenia (8%) y trombocitopenia (1%).

Las reacciones adversas más frecuentes y las alteraciones de laboratorio observadas en el Estudio AG120-C-009 se exhiben en los Cuadros 2 y 3

**Cuadro 2: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes con LMA que tomaron TIBSOVO + azacitidina con una diferencia entre las dos ramas  $\geq 2\%$  en comparación con placebo + azacitidina en AG120-C-009**

| Sistema orgánico<br>Reacción adversa                       | TIBSOVO + azacitidina<br>N=71 |                    | Placebo + azacitidina<br>N=73 |                    |
|--|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
|  | Todos los grados<br>n (%)     | Grado ≥ 3<br>n (%) | Todos los grados<br>n (%)     | Grado ≥ 3<br>n (%) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |                               |                    |                               |                    |
| Náuseas  | 30 (42)                       | 2 (3)              | 28 (38)                       | 3 (4)              |
| Vómitos <sup>1</sup>                                       | 29 (41)                       | 0                  | 20 (27)                       | 1 (1)              |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                       |                               |                    |                               |                    |
| Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma           | 14 (20)                       | 7 (10)             | 5 (7)                         | 2 (3)              |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            |                               |                    |                               |                    |
| Insomnio   | 13 (18)                       | 1 (1)              | 9 (12)                        | 0                  |
| <b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>    |                               |                    |                               |                    |
| Síndrome de diferenciación <sup>2</sup>                    | 11 (15)                       | 7 (10)             | 6 (8)                         | 6 (8)              |
| Leucocitosis <sup>3</sup>                                  | 9 (13)                        | 0                  | 1 (1)                         | 0                  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |                               |                    |                               |                    |
| Hematoma <sup>4</sup>                                      | 11 (15)                       | 0                  | 3 (4)                         | 0                  |
| Hipertensión <sup>5</sup>                                  | 9 (13)                        | 3 (4)              | 6 (8)                         | 4 (5)              |
| <b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>  |                               |                    |                               |                    |
| Artralgia <sup>6</sup>                                     | 21 (30)                       | 3 (4)              | 6 (8)                         | 1 (1)              |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                               |                    |                               |                    |
| Disnea <sup>7</sup>  | 14 (20)                       | 2 (3)              | 11 (15)                       | 4 (5)              |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     |                               |                    |                               |                    |
| Cefalea  | 8 (11)                        | 0                  | 2 (3)                         | 0                  |

<sup>1</sup> El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

<sup>2</sup> El síndrome de diferenciación puede estar relacionado con otros eventos notificados con frecuencia, como edema periférico, leucocitosis, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión arterial, hipoxia, edema pulmonar, neumonía, derrame pericárdico, erupción cutánea, sobrecarga hídrica, síndrome de lisis tumoral y aumento de la creatinina.

<sup>3</sup> El término agrupado incluye leucocitosis, aumento de la cifra de leucocitos.

<sup>4</sup> El término agrupado incluye hematoma, hematoma ocular, hematoma en el sitio del catéter, hematoma en la mucosa bucal, hematoma espontáneo, hematoma en el lugar de aplicación, hematoma en el lugar de inyección, hematoma periorbital.

<sup>5</sup> El término agrupado incluye aumento de la presión arterial, hipertensión idiopática e hipertensión.

<sup>6</sup> El término agrupado incluye dolor en las extremidades, artralgia, dolor de espalda, rigidez osteomuscular, dolor por cáncer y cervicalgia.

<sup>7</sup> El término agrupado incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia e insuficiencia respiratoria.

**Cuadro 3: Alteraciones de laboratorio seleccionadas<sup>1</sup> 2 (≥ 10%) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes con LMA que tomaron TIBSOVO + azacitidina en AG120-C-009**

| Parámetro                       | TIBSOVO + azacitidina<br>N=71 |                    | Placebo + azacitidina<br>N=73 |                    |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                 | Todos los grados<br>n (%)     | Grado ≥ 3<br>n (%) | Todos los grados<br>n (%)     | Grado ≥ 3<br>n (%) |
| <b>Parámetros hematológicos</b> |                               |                    |                               |                    |
| Disminución de leucocitos       | 46 (65)                       | 39 (55)            | 47 (64)                       | 42 (58)            |
| Disminución de plaquetas        | 41 (58)                       | 30 (42)            | 52 (71)                       | 42 (58)            |
| Disminución de la hemoglobina   | 40 (56)                       | 33 (46)            | 48 (66)                       | 42 (58)            |

|  |         |         |         |         |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Disminución de neutrófilos               | 18 (25) | 16 (23) | 25 (35) | 23 (32) |
| Aumento de linfocitos                    | 17 (24) | 1 (1)   | 7 (10)  | 1 (1)   |
| <b>Parámetros bioquímicos</b>            |         |         |         |         |
| Aumento de la glucosa                    | 40 (56) | 9 (13)  | 34 (47) | 8 (11)  |
| Disminución del fosfato                  | 29 (41) | 7 (10)  | 25 (34) | 9 (12)  |
| Aumento de la aspartato-aminotransferasa | 26 (37) | 0       | 17 (23) | 0       |
| Disminución del magnesio                 | 25 (35) | 0       | 19 (26) | 0       |
| Aumento de la fosfatasa alcalina         | 23 (32) | 0       | 21 (29) | 0       |
| Aumento del potasio                      | 17 (24) | 2 (3)   | 9 (12)  | 1 (1)   |

<sup>1</sup> La alteración de laboratorio se define como nueva o peor al menos en un grado respecto del inicio, o si se desconoce el valor inicial.

<sup>2</sup> El denominador que se emplea para calcular los porcentajes es el número de sujetos tratados en los que pueden evaluarse los CTCAE respecto de cada parámetro en cada rama.

### Monoterapia con TIBSOVO

El perfil de seguridad de TIBSOVO en monoterapia se estudió en 28 adultos con LMA de diagnóstico reciente tratados con 500 mg por día [véase Estudios clínicos (14.1)]. La mediana de duración de la exposición a TIBSOVO fue de 4,3 meses (intervalo de 0,3 a 40,9 meses). Diez pacientes (36%) se expusieron a TIBSOVO durante al menos 6 meses y 6 pacientes (21%) se expusieron durante al menos 1 año.

Las reacciones adversas graves frecuentes ( $\geq 5\%$ ) incluyeron síndrome de diferenciación (18%), intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (7%) y fatiga (7%). Hubo un caso de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés).

Las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 10\%$ ) que provocaron la interrupción de la dosis fueron intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (14%) y síndrome de diferenciación (11%). Dos (7%) pacientes requirieron reducción de la dosis por intervalo QT prolongado en el electrocardiograma. Un paciente en cada caso requirió interrupción definitiva por diarrea y PRES.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo se presentan en el Cuadro 4.

**Cuadro 4: Reacciones adversas notificadas en  $\geq 10\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado  $\geq 3$ ) de los pacientes con LMA de diagnóstico reciente en AG120-C-001**

| Sistema orgánico<br>Reacción adversa | TIBSOVO (500 mg por día)<br>N=28 |                         |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
|                                      | Todos los grados<br>n (%)        | Grado $\geq 3$<br>n (%) |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b> |                                  |                         |
| Diarrea                              | 17 (61)                          | 2 (7)                   |
| Náuseas                              | 10 (36)                          | 2 (7)                   |
| Dolor abdominal <sup>1</sup>         | 8 (29)                           | 1 (4)                   |
| Estreñimiento                        | 6 (21)                           | 1 (4)                   |
| Vómitos                              | 6 (21)                           | 1 (4)                   |
| Mucositis <sup>2</sup>               | 6 (21)                           | 0                       |
| Dispepsia                            | 3 (11)                           | 0                       |

| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b> |         |        |
|--|---------|--------|
| Fatiga <sup>3</sup>  | 14 (50) | 4 (14) |
| Edema <sup>4</sup>   | 12 (43) | 0      |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                       |         |        |
| Disminución del apetito  | 11 (39) | 1 (4)  |
| <b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>                |         |        |
| Leucocitosis <sup>5</sup>  | 10 (36) | 2 (7)  |
| Síndrome de diferenciación <sup>6</sup>                                | 7 (25)  | 3 (11) |
| <b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>              |         |        |
| Artralgia <sup>7</sup>   | 9 (32)  | 1 (4)  |
| Mialgia <sup>8</sup>   | 7 (25)  | 1 (4)  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>             |         |        |
| Disnea <sup>9</sup>  | 8 (29)  | 1 (4)  |
| Tos <sup>10</sup>  | 4 (14)  | 0      |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                   |         |        |
| Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma                       | 6 (21)  | 3 (11) |
| Pérdida de peso  | 3 (11)  | 0      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                 |         |        |
| Mareo  | 6 (21)  | 0      |
| Neuropatía <sup>11</sup>   | 4 (14)  | 0      |
| Cefalea  | 3 (11)  | 0      |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo</b>           |         |        |
| Prurito  | 4 (14)  | 1 (4)  |
| Erupción cutánea <sup>12</sup>   | 4 (14)  | 1 (4)  |

<sup>1</sup> El término agrupado incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal y sensibilidad abdominal a la palpación.

<sup>2</sup> El término agrupado incluye afta, dolor esofágico, esofagitis, dolor gingival, gingivitis, úlcera bucal, inflamación de la mucosa, dolor bucodental, dolor orofaríngeo, proctalgia y estomatitis.

<sup>3</sup> El término agrupado incluye astenia y fatiga.

<sup>4</sup> El término agrupado incluye edema, edema facial, sobrecarga hídrica, retención hídrica, hipervolemia, edema periférico e hinchazón facial.

<sup>5</sup> El término agrupado incluye leucocitosis, hiperleucocitosis y aumento de la cifra de leucocitos.

<sup>6</sup> El síndrome de diferenciación puede estar relacionado con otros eventos notificados con frecuencia, como edema periférico, leucocitosis, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión arterial, hipoxia, edema pulmonar, neumonía, derrame pericárdico, erupción cutánea, sobrecarga hídrica, síndrome de lisis tumoral y aumento de la creatinina.

<sup>7</sup> El término agrupado incluye artralgia, dolor de espalda, rigidez osteomuscular, cervicalgia y dolor en las extremidades. -----

<sup>8</sup> El término agrupado incluye mialgia, debilidad muscular, dolor osteomuscular, dolor torácico osteomuscular, molestias reumáticas y mialgia intercostal.

<sup>9</sup> El término agrupado incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia e insuficiencia respiratoria.

<sup>10</sup> El término agrupado incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>11</sup> El término agrupado incluye sensación de ardor, plexopatía lumbosacra, neuropatía periférica, parestesia y neuropatía motora periférica.

<sup>12</sup> El término agrupado incluye dermatitis acneiforme, dermatitis, erupción cutánea, exantema maculopapuloso, urticaria, erupción eritematosa, exantema maculoso, exantema pruriginoso, erupción generalizada, exantema papuloso, descamación y úlcera cutánea.

Los cambios en valores de laboratorio seleccionados posteriores al inicio observados en pacientes con LMA de diagnóstico reciente se presentan en el Cuadro 5.

**Cuadro 5: Alteraciones de laboratorio nuevas o que empeoran más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) o de grado  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) registradas en casos de LMA de diagnóstico reciente<sup>1</sup> en AG120-C-001**

| Parámetro                                | TIBSOVO (500 mg por día) |           |
|--|--------------------------|-----------|
|  | N=28                     |           |
|  | Todos los grados         | Grado ≥ 3 |
|  | n (%)                    | n (%)     |
| Disminución de la hemoglobina            | 15 (54)                  | 12 (43)   |
| Aumento de la fosfatasa alcalina         | 13 (46)                  | 0         |
| Disminución del potasio                  | 12 (43)                  | 3 (11)    |
| Disminución del sodio                    | 11 (39)                  | 1 (4)     |
| Aumento del ácido úrico                  | 8 (29)                   | 1 (4)     |
| Aumento de la aspartato-aminotransferasa | 8 (29)                   | 1 (4)     |
| Aumento de la creatinina                 | 8 (29)                   | 0         |
| Disminución del magnesio                 | 7 (25)                   | 0         |
| Disminución del calcio                   | 7 (25)                   | 1 (4)     |
| Disminución del fosfato                  | 6 (21)                   | 2 (7)     |
| Aumento de la aspartato-aminotransferasa | 4 (14)                   | 1 (4)     |

<sup>1</sup> La alteración de laboratorio se define como nueva o peor al menos en un grado respecto del inicio, o si se desconoce el valor inicial.

#### LMA recidivante o resistente al tratamiento

El perfil de seguridad de TIBSOVO en monoterapia se estudió en 179 adultos con LMA recidivante o resistente al tratamiento tratados con 500 mg por día [véase Estudios clínicos].

La mediana de duración de la exposición a TIBSOVO fue de 3,9 meses (intervalo de 0,1 a 39,5 meses).

Sesenta y cinco pacientes (36%) se expusieron a TIBSOVO durante al menos 6 meses y 16 pacientes (9%) se expusieron durante al menos 1 año.

Las reacciones adversas graves (≥ 5%) fueron síndrome de diferenciación (10%), leucocitosis (10%) e intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (7%). Hubo un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de la dosis fueron intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (7%), síndrome de diferenciación (3%), leucocitosis (3%) y disnea (3%). Cinco de 179 pacientes (3%) requirieron reducción de la dosis por una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis incluyeron intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (1%), diarrea (1%), náuseas (1%), disminución de la hemoglobina (1%) y aumento de las transaminasas (1%). Las reacciones adversas que provocaron la interrupción definitiva incluyeron síndrome de Guillain-Barré (1%), erupción cutánea (1%), estomatitis (1%) y aumento de la creatinina (1%).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo se presentan en el Cuadro 6.

#### Cuadro 6: Reacciones adversas notificadas en ≥ 10% (cualquier grado) o ≥ 5% (grado ≥ 3) de los pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento

| Sistema orgánico<br>Reacción adversa                                   | TIBSOVO (500 mg por día)  |                    |
|--|---------------------------|--------------------|
|  | N= 179                    |                    |
|  | Todos los grados<br>n (%) | Grado ≥ 3<br>n (%) |
| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b> |                           |                    |
| Fatiga <sup>1</sup>  | 69 (39)                   | 6 (3)              |

|  |         |         |
|--|---------|---------|
| Edema <sup>2</sup>   | 57 (32) | 2 (1)   |
| Pirexia  | 41 (23) | 2 (1)   |
| Dolor torácico <sup>3</sup>                                  | 29 (16) | 5 (3)   |
| <b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>      |         |         |
| Leucocitosis <sup>4</sup>                                    | 68 (38) | 15 (8)  |
| Síndrome de diferenciación <sup>5</sup>                      | 34 (19) | 23 (13) |
| <b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>    |         |         |
| Artralgia <sup>6</sup>                                       | 64 (36) | 8 (4)   |
| Mialgia <sup>7</sup>   | 33 (18) | 1 (1)   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                         |         |         |
| Diarrea  | 60 (34) | 4 (2)   |
| Náuseas  | 56 (31) | 1 (1)   |
| Mucositis <sup>8</sup>                                       | 51 (28) | 6 (3)   |
| Estreñimiento  | 35 (20) | 1 (1)   |
| Vómitos <sup>9</sup>   | 32 (18) | 2 (1)   |
| Dolor abdominal <sup>10</sup>                                | 29 (16) | 2 (1)   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>   |         |         |
| Disnea <sup>11</sup>   | 59 (33) | 16 (9)  |
| Tos <sup>12</sup>  | 40 (22) | 1 (<1)  |
| Derrame pleural  | 23 (13) | 5 (3)   |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                         |         |         |
| Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma             | 46 (26) | 18 (10) |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo</b> |         |         |
| Erupción cutánea <sup>13</sup>                               | 46 (26) | 4 (2)   |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>             |         |         |
| Disminución del apetito                                      | 33 (18) | 3 (2)   |
| Síndrome de lisis tumoral                                    | 14 (8)  | 11 (6)  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                       |         |         |
| Cefalea  | 28 (16) | 0       |
| Neuropatía <sup>14</sup>                                     | 21 (12) | 2 (1)   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                 |         |         |
| Hipotensión arterial <sup>15</sup>                           | 22 (12) | 7 (4)   |

<sup>1</sup> El término agrupado incluye astenia y fatiga.

<sup>2</sup> El término agrupado incluye edema periférico, edema, sobrecarga hídrica, retención hídrica y edema facial.

<sup>3</sup> El término agrupado incluye angina de pecho, dolor torácico, malestar torácico y dolor torácico extracardiaco.

<sup>4</sup> El término agrupado incluye leucocitosis, hiperleucocitosis y aumento de la cifra de leucocitos.

<sup>5</sup> El síndrome de diferenciación puede estar relacionado con otros eventos notificados con frecuencia, como edema periférico, leucocitosis, pirexia, disnea, derrame pleural, hipotensión arterial, hipoxia, edema pulmonar, neumonía, derrame pericárdico, erupción cutánea, sobrecarga hídrica, síndrome de lisis tumoral y aumento de la creatinina.

<sup>6</sup> El término agrupado incluye artralgia, dolor de espalda, rigidez osteomuscular, cervicalgia y dolor en las extremidades.

<sup>7</sup> El término agrupado incluye mialgia, debilidad muscular, dolor osteomuscular, dolor torácico osteomuscular, molestias reumáticas y mialgia intercostal.

<sup>8</sup> El término agrupado incluye afta, dolor esofágico, esofagitis, dolor gingival, gingivitis, úlcera bucal, inflamación de la mucosa, dolor bucodental, dolor orofaríngeo, proctalgia y estomatitis.

<sup>9</sup> El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

<sup>10</sup> El término agrupado incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal y sensibilidad abdominal a la palpación.

<sup>11</sup> El término agrupado incluye disnea, insuficiencia respiratoria, hipoxia y disnea de esfuerzo.

<sup>12</sup> El término agrupado incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.



<sup>13</sup> El término agrupado incluye dermatitis acneiforme, dermatitis, erupción cutánea, exantema maculopapuloso, urticaria, erupción eritematosa, exantema maculoso, exantema pruriginoso, erupción generalizada, exantema papuloso, descamación y úlcera cutánea.

<sup>14</sup> El término agrupado incluye ataxia, sensación de ardor, alteraciones de la marcha, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora periférica y trastornos sensitivos.

<sup>15</sup> El término agrupado incluye hipotensión arterial e hipotensión ortostática.

Los cambios en valores de laboratorio seleccionados posteriores al inicio observados en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento se presentan en el Cuadro 7.

**Cuadro 7: Alteraciones de laboratorio nuevas o que empeoran más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) o de grado  $\geq 3$  ( $\geq 5\%$ ) registradas en casos de LMA recidivante o resistente al tratamiento<sup>1</sup>**

| Parámetro                                | TIBSOVO (500 mg por día)  |                         |
|--|---------------------------|-------------------------|
|  | N=179                     |                         |
|  | Todos los grados<br>n (%) | Grado $\geq 3$<br>n (%) |
| Disminución de la hemoglobina            | 108 (60)                  | 83 (46)                 |
| Disminución del sodio                    | 69 (39)                   | 8 (4)                   |
| Disminución del magnesio                 | 68 (38)                   | 0                       |
| Aumento del ácido úrico                  | 57 (32)                   | 11 (6)                  |
| Disminución del potasio                  | 55 (31)                   | 11 (6)                  |
| Aumento de la fosfatasa alcalina         | 49 (27)                   | 1 (1)                   |
| Aumento de la aspartato-aminotransferasa | 49 (27)                   | 1 (1)                   |
| Disminución del fosfato                  | 45 (25)                   | 15 (8)                  |
| Aumento de la creatinina                 | 42 (23)                   | 2 (1)                   |
| Aumento de la alanina aminotransferasa   | 26 (15)                   | 2 (1)                   |
| Aumento de la bilirrubina                | 28 (16)                   | 1 (1)                   |

<sup>1</sup> La alteración de laboratorio se define como nueva o peor al menos en un grado respecto del inicio, o si se desconoce el valor inicial

**Colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico**

La seguridad de TIBSOVO se estudió en pacientes con colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico ya tratado en el Estudio AG120-C-005 [véase *Estudios clínicos (14.3)*]. Los pacientes tomaron al menos una dosis de TIBSOVO 500 mg por día (N=123) o bien de placebo (N=59). La mediana de duración del tratamiento con TIBSOVO fue de 2,8 meses (intervalo de 0,1 a 34,4 meses).

Se presentaron reacciones adversas graves en el 34% de quienes tomaron TIBSOVO. Las reacciones adversas graves en  $\geq 2\%$  de los pacientes de la rama de TIBSOVO fueron neumonía, ascitis, hiperbilirrubinemia e ictericia colestática.

Hubo reacciones adversas mortales en el 4,9% de quienes tomaron TIBSOVO, entre ellas septicemia (1,6%) y neumonía, oclusión intestinal, embolia pulmonar y encefalopatía hepática (0,8% en cada caso).

TIBSOVO se interrumpió definitivamente en el 7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que provocó la interrupción definitiva fue lesión renal aguda (1,6%).

Hubo interrupción de la dosis por reacciones adversas en el 29% de los pacientes tratados con TIBSOVO. Las reacciones adversas más frecuentes ( $>2\%$ ) que provocaron la interrupción de la dosis fueron hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa, ascitis y fatiga.

Hubo reducción de la dosis de TIBSOVO por una reacción adversa en el 4,1% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis fueron intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (3,3%) y neuropatía periférica (0,8%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 15\%$ ) fueron fatiga, náuseas, dolor abdominal, diarrea, tos, disminución del apetito, ascitis, vómitos, anemia y erupción cutánea.

Las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio observadas en el Estudio AG120-C-005 se exhiben en los

Cuadros 8 y 9.

**Cuadro 8: Reacciones adversas que se presentaron en  $\geq 10\%$  de quienes tomaron TIBSOVO en el Estudio AG120-C-005**

| Sistema orgánico<br>Reacción adversa                                   | TIBSOVO (500 mg por día) N=123 |                         | Placebo<br>N=59           |                         |
|--|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
|  | Todos los grados<br>n (%)      | Grado $\geq 3$<br>n (%) | Todos los grados<br>n (%) | Grado $\geq 3$<br>n (%) |
| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b> |                                |                         |                           |                         |
| Fatiga <sup>1</sup>  | 53 (43)                        | 4 (3)                   | 18 (31)                   | 3 (5)                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                   |                                |                         |                           |                         |
| Náuseas  | 51 (41)                        | 3 (2)                   | 17 (29)                   | 1 (2)                   |
| Diarrea  | 43 (35)                        | 0                       | 10 (17)                   | 0                       |
| Dolor abdominal <sup>2</sup>   | 43 (35)                        | 3 (2)                   | 13 (22)                   | 2 (3)                   |
| Ascitis  | 28 (23)                        | 11 (9)                  | 9 (15)                    | 4 (7)                   |
| Vómitos <sup>3</sup>   | 28 (23)                        | 3 (2)                   | 12 (20)                   | 0                       |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>             |                                |                         |                           |                         |
| Tos <sup>4</sup>   | 33 (27)                        | 0                       | 5 (9)                     | 0                       |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                       |                                |                         |                           |                         |
| Disminución del apetito  | 30 (24)                        | 2 (2)                   | 11 (19)                   | 0                       |
| <b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>                |                                |                         |                           |                         |
| Anemia   | 22 (18)                        | 8 (7)                   | 3 (5)                     | 0                       |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo</b>           |                                |                         |                           |                         |
| Erupción cutánea <sup>5</sup>  | 19 (15)                        | 1 (1)                   | 4 (7)                     | 0                       |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                 |                                |                         |                           |                         |
| Cefalea  | 16 (13)                        | 0                       | 4 (7)                     | 0                       |
| Neuropatía periférica <sup>6</sup>                                     | 13 (11)                        | 0                       | 0                         | 0                       |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                   |                                |                         |                           |                         |
| Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma                       | 12 (10)                        | 2 (2)                   | 2 (3)                     | 0                       |

<sup>1</sup> El término agrupado incluye astenia y fatiga.

<sup>2</sup> El término agrupado incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, dolor abdominal inferior, malestar epigástrico, sensibilidad abdominal a la palpación y dolor gastrointestinal.

<sup>3</sup> El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

<sup>4</sup> El término agrupado incluye tos y tos productiva.

<sup>5</sup> El término agrupado incluye erupción cutánea, exantema maculopapuloso, eritema, exantema maculoso, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción farmacológica cutánea e hipersensibilidad al fármaco.

<sup>6</sup> El término agrupado incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica y parestesia.

**Cuadro 9: Alteraciones de laboratorio seleccionadas que se presentaron en  $\geq 10\%$  de quienes tomaron TIBSOVO en el Estudio AG120-C-005<sup>1</sup>**

| Parámetro      | TIBSOVO (500 mg por día) N=123 |                         | Placebo<br>N=59           |                         |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                | Todos los grados<br>n (%)      | Grado $\geq 3$<br>n (%) | Todos los grados<br>n (%) | Grado $\geq 3$<br>n (%) |
| Aumento de AST | 41 (34)                        | 5 (4)                   | 14 (24)                   | 1 (2)                   |

|                               |         |         |         |       |
|-------------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Aumento de la bilirrubina     | 36 (30) | 15 (13) | 11 (19) | 2 (3) |
| Disminución de la hemoglobina | 48 (40) | 8 (7)   | 14 (25) | 0     |

<sup>1</sup> La alteración de laboratorio se define como nueva o peor al menos en un grado respecto del inicio, o si se desconoce el valor inicial.

**Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.**

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

**TIBSOVO** (ivosidenib) es un inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1).

### Farmacología Clínica

#### Mecanismo de acción

El ivosidenib es un inhibidor micromolecular cuya acción se dirige a la enzima mutante isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1). En pacientes con LMA, las mutaciones susceptibles de IDH1 se definen como aquellas que aumentan los niveles de 2-hidroxi-glutarato (2-HG) en las células leucémicas y cuya eficacia se prevé mediante 1) remisiones clínicamente significativas con la dosis recomendada de ivosidenib o 2) la inhibición de la actividad enzimática mutante de IDH1 en concentraciones de ivosidenib sostenibles a la dosis recomendada según los métodos validados. La mutación más frecuente en pacientes con LMA son las sustituciones R132H y R132C.

Se demostró que el ivosidenib inhibe mutaciones R132 de la IDH1 seleccionadas en concentraciones mucho menores que la IDH1 de tipo natural in vitro. La inhibición de la enzima mutante IDH1 por el ivosidenib produjo menores niveles de 2-HG e indujo diferenciación mielocítica in vitro e in vivo en modelos de xenotrasplante de LMA con IDH1 mutada en ratón. En las muestras de sangre de pacientes con LMA con IDH1 mutada, el ivosidenib bajó los niveles de 2-HG ex vivo, redujo la cantidad de blastocitos y aumentó los porcentajes de células mielocíticas maduras.

En un modelo de colangiocarcinoma intrahepático con IDH1 R132C de paciente xenotrasplantado en ratón, el ivosidenib redujo los niveles de 2-HG.

### Propiedades Farmacodinámica

Se observó que con dosis múltiples de 500 mg de ivosidenib por día se redujeron las concentraciones plasmáticas de 2-HG en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y colangiocarcinoma a niveles similares a los observados al inicio en sujetos sanos. En la médula ósea de pacientes con neoplasias malignas hematológicas y en la biopsia de tumor de pacientes con colangiocarcinoma, la reducción media [% de coeficiente de variación (%CV)] de la concentración de 2-HG fue del 93,1% (11,1%) y del 82,2% (32,4%), respectivamente.

### Electrofisiología cardíaca

La media de aumento del QTc fue de 17 ms (LSC: 20 ms) tras administrar TIBSOVO 500 mg a pacientes con LMA de diagnóstico reciente y pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento. El aumento del intervalo QTc resultó ser dependiente de la concentración [véase Advertencias y precauciones (5.2)]. Se observó una media de aumento similar de 17 ms tras administrar TIBSOVO 500 mg diariamente a pacientes con tumores sólidos, incluidos aquellos con colangiocarcinoma. Se prevé que la coadministración con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A aumente aún más la prolongación del intervalo QTc con respecto al inicio.

### Propiedades farmacocinéticas

El ABC y la C<sub>máx</sub> del ivosidenib aumentan por debajo del valor proporcional a la dosis de 200 mg a 1.200 mg por día (de 0,4 a 2,4 veces la dosis recomendada aprobada). Se observaron los siguientes parámetros farmacocinéticos del ivosidenib (Cuadro 10) tras administrar ivosidenib 500 mg como dosis única o dosis diaria (para la situación de equilibrio), salvo que se especifique otra cosa. La farmacocinética en situación de equilibrio del ivosidenib 500 mg resultó comparable entre pacientes con LMA de diagnóstico reciente, LMA recidivante o resistente al tratamiento y colangiocarcinoma.

**Cuadro 10: Farmacocinética de ivosidenib**

|   | Colangiocarcinoma tratado con TIBSOVO                              | LMA recidivante o resistente al tratamiento tratada con TIBSOVO | LMA de diagnóstico reciente tratada con la asociación de TIBSOVO y azacitidina |
|---|--|---|--|
| <b>Parámetros farmacocinéticos</b>                              |  |   |  |
| C <sub>máx</sub> <b>dosis única</b> (ng/mL) <sup>a</sup>        | 4.060 (45%)  | 4.503 (38%)   | 4.820 (39%)  |
| C <sub>máx</sub> <b>en equilibrio</b> (ng/mL) <sup>a</sup>      | 4.799 (33%)  | 6.551 (44%)   | 6.145 (34%)  |
| ABC en equilibrio (ng hr/mL) <sup>a</sup>                       | 86.382 (34%)   | 117.348 (50%)   | 106.326 (41%)  |
| Farmacocinética en equilibrio                                   | Dentro de los 14 días  |   |  |
| <b>Acumulación</b>  |  |   |  |
| C <sub>máx</sub>  | 1,2  | 1,5   | 1,2  |
| ABC   | 1,5  | 1,9   | 1,6  |
| <b>Absorción</b>  |  |   |  |
| Mediana de T <sub>máx</sub> (hr)                                | 2  | 3   | 2  |
| Efecto de los alimentos <sup>b</sup><br>C <sub>máx</sub><br>ABC | 1,98-veces (IC 90%: 1,79, 2,19)<br>1,24-veces (IC 90%: 1,16, 1,33) |   |  |
| <b>Distribución</b>   |  |   |  |
| Unión a proteínas <i>in vitro</i>                               | 92 a 96%   |   |  |
| Volumen aparente de distribución en equilibrio (L) <sup>a</sup> | 706 (45%)  | 403 (35%)   | 504 (22%)  |
| <b>Eliminación</b>  |  |   |  |
| Depuración aparente en equilibrio (L/hr) <sup>a</sup>           | 6,1 (31%)  | 5,6 (35%)   | 4,6 (35%)  |
| Semivida terminal en equilibrio (hr) <sup>a</sup>               | 129 (102%)   | 58 (42%)  | 98 (42%)   |
| <b>Metabolismo</b>  |  |   |  |
| Plasma <sup>c</sup>   | >92% de la radioactividad total como ivosidenib                    |   |  |
| Vías metabólicas  |  |   |  |
| Principal   | CYP3A4   |   |  |
| Menores   | N-desalquilación y vías hidrolíticas                               |   |  |
| <b>Excreción<sup>c</sup></b>                                    |  |   |  |
| Orina   | 17% (10% como ivosidenib inalterado)                               |   |  |
| Heces   | 77% (67% como ivosidenib inalterado)                               |   |  |

<sup>a</sup> Parámetros farmacocinéticos expresados como media (%CV)

<sup>b</sup> Tras administrar una dosis única a sujetos sanos, una comida rica en grasas (aproximadamente de entre 900 y 1.000 calorías, de 500 a 600 calorías derivadas de grasas, 250 calorías derivadas de hidratos de carbono y 150 calorías derivadas de proteínas)

<sup>c</sup> Datos de una única dosis de ivosidenib radiomarcado en sujetos sanos

### ***Poblaciones específicas***

No se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética del ivosidenib según edad (de 18 a 89 años), sexo, raza (blanca, asiática, negra o afroamericana), peso corporal (de 38 a 150 kg), estado funcional según el ECOG, insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B según Child-Pugh) o insuficiencia renal leve o moderada (FGe  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, MDRD). Se desconoce la farmacocinética del ivosidenib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, MDRD) o insuficiencia renal con necesidad de diálisis o insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

### ***Estudios de interacciones medicamentosas***

*Estudios clínicos y enfoques basados en modelos.*

*Efecto de inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 en el ivosidenib.*

La coadministración de 250 mg de ivosidenib con un inhibidor potente de la CYP3A4 (200 mg de itraconazol una vez al día durante 18 días) aumentó el ABC de una dosis única de ivosidenib un 269% (IC 90%: 245%, 295%) sin cambio en la C<sub>máx</sub> en sujetos sanos.

La coadministración de 500 mg de ivosidenib con el inhibidor moderado de la CYP3A4 fluconazol (dosificado a la situación de equilibrio) aumenta el ABC de una dosis única de ivosidenib un 173% sin cambio en la C<sub>máx</sub>. Se predice que la coadministración de fluconazol tras múltiples dosis diarias de ivosidenib aumente la C<sub>máx</sub> en equilibrio del ivosidenib un 152% y el ABC un 190%.

*Efecto de inductores potentes de la CYP3A4 en el ivosidenib*

Se predice que la coadministración de ivosidenib con un inductor potente de la CYP3A4 (600 mg de rifampina una vez al día durante 15 días) disminuya el ABC en equilibrio del ivosidenib un 33%.

*Efecto del ivosidenib en sustratos de la CYP3A4*

El ivosidenib induce la CYP3A4, incluido su propio metabolismo. Se prevé que la coadministración de ivosidenib con sustratos de la CYP3A4, como ciertos antifúngicos azoles, disminuya el ABC en equilibrio del sustrato de la CYP3A4.

*Efecto de reductores del ácido gástrico en el ivosidenib*

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas del ivosidenib tras la coadministración con reductores del ácido gástrico (por ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antiácidos).

### ***Estudios in vitro***

*Vías metabólicas*

El ivosidenib puede inducir la CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9.

*Sistemas transportadores de fármacos*

El ivosidenib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp). El ivosidenib no es sustrato de la proteína transportadora BCRP o los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3.

El ivosidenib es inhibidor de la OAT3 y la P-gp. El ivosidenib no inhibe los transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OCT2.

### ***TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA***

### Oncogénesis, Mutagénesis, disminución de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ivosidenib. El ivosidenib no resultó ser mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames) in vitro. El ivosidenib no resultó ser clastogénico en un ensayo de micronúcleos en linfocitos humanos in vitro ni en un ensayo de micronúcleos de la médula ósea de rata in vivo. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con ivosidenib. En estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 90 días de duración con ivosidenib por vía oral dos veces al día en ratas, se observó atrofia uterina en hembras a niveles de dosis no tolerados.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

#### LMA de diagnóstico reciente

#### LMA de diagnóstico reciente en asociación con azacitidina

La eficacia de TIBSOVO se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (1:1) doblemente ciego controlado por placebo (Estudio AG120-C-009, NCT03173248) de 146 adultos con LMA de diagnóstico reciente con mutación de la IDH1 a partir de los 75 años o que tenían comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia por inducción intensiva de acuerdo con al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 2, cardiopatía grave o enfermedad pulmonar, insuficiencia hepática con la bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad, o depuración de creatinina < 45 mL/min, u otra comorbilidad. Las mutaciones de la IDH1 se confirmaron de manera centralizada con el Ensayo RealTime™ de Abbott para identificar mutaciones de la IDH1. Se permitieron pruebas diagnósticas locales para la selección y la asignación aleatoria siempre y cuando se enviará una muestra de médula ósea o sangre periférica para la confirmación centralizada. Se realizó para todos los pacientes un análisis de mutación génica para documentar la enfermedad con IDH1 mutada a partir de una muestra de médula ósea o sangre periférica. Se aleatorizó a los pacientes para tomar TIBSOVO 500 mg o bien placebo emparejado por vía oral una vez al día los Días 1-28 en asociación con azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/día por vía subcutánea o intravenosa los Días 1-7 o los Días 1-5 y 8-9 de cada ciclo de 28 días a partir del Día 1 del Ciclo 1. Se trató a los pacientes durante un mínimo de 6 ciclos salvo que experimentaran progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o que se sometieran a un trasplante de células madre hematopoyéticas. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se presentan en el Cuadro 11.

**Cuadro 11: Características iniciales demográficas y de la enfermedad en pacientes con LMA de diagnóstico reciente (Estudio AG120-C-009)**

| Características demográficas y de la enfermedad | TIBSOVO +<br>azacitidina<br>(500 mg por día)<br>N=72 | Placebo +<br>azacitidina<br>N=74 |
|---|--|----------------------------------|
| <b>Características demográficas</b>             |  |                                  |
| <b>Edad (años), mediana (mín, máx)</b>          | 76 (58, 84)  | 76 (45, 94)                      |
| <b>Categorías de edad, n (%)</b>                |  |                                  |
| <65 años  | 4 (6)  | 4 (5)                            |
| ≥65 años a <75 años                             | 29 (40)  | 27 (36)                          |
| ≥75 años  | 39 (54)  | 43 (58)                          |
| <b>Sexo, n (%)</b>                              |  |                                  |
| Masculino                                       | 42 (58)  | 38 (51)                          |
| Femenino  | 30 (42)  | 36 (49)                          |
| <b>Raza, n (%)</b>                              |  |                                  |
| Asiática  | 15 (21)  | 19 (26)                          |

|  |         |         |
|--|---------|---------|
| Blanca   | 12 (17) | 12 (16) |
| Negra o afroamericana  | 0       | 2 (3)   |
| Otra   | 1 (1)   | 1 (1)   |
| No se informa  | 44 (61) | 40 (54) |
| <b>Características de la enfermedad</b>                        |         |         |
| <b>PS según ECOG, n (%)</b>                                    |         |         |
| 0  | 14 (19) | 10 (14) |
| 1  | 32 (44) | 40 (54) |
| 2  | 26 (36) | 24 (32) |
| <b>Mutación de la IDH1, n (%)<sup>1</sup></b>                  |         |         |
| R132C  | 45 (63) | 51 (69) |
| R132H  | 14 (19) | 12 (16) |
| R132G  | 6 (8)   | 4 (5)   |
| R132L  | 3 (4)   | 0       |
| R132S  | 2 (3)   | 6 (8)   |
| Tipo natural   | 1 (1)   | 0       |
| Faltante   | 1 (1)   | 1 (1)   |
| <b>Categoría de riesgo citogenético<sup>2</sup>, n (%)</b>     |         |         |
| Favorable  | 3 (4)   | 7 (9)   |
| Intermedio   | 48 (67) | 44 (59) |
| Bajo   | 16 (22) | 20 (27) |
| Otra   | 3 (4)   | 1 (1)   |
| Faltante   | 2 (3)   | 2 (3)   |
| <b>Dependiente de transfusión al inicio<sup>3</sup>, n (%)</b> | 39 (54) | 40 (54) |
| <b>Tipo de LMA, n (%)</b>                                      |         |         |
| LMA <i>de novo</i>   | 54 (75) | 53 (72) |
| LMA secundaria   | 18 (25) | 21 (28) |
| LMA relacionada con el tratamiento                             | 2 (3)   | 1 (1)   |
| Relacionada con SMD  | 10 (14) | 12 (16) |
| Relacionada con NMP  | 4 (6)   | 8 (11)  |

PS según ECOG: Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este; NMP = neoplasia mieloproliferativa; SMD = síndrome mielodisplásico

1 Utilizando ensayo de confirmación RealTime de IDH1 de Abbott para comprobar los resultados.

2 Categoría de riesgo citogenética: Guía de la Red Oncológica Nacional Integral de EE. UU. (NCCN).

3 Se definió a los pacientes como dependientes de transfusión al inicio si recibían una transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas dentro de los 56 días anteriores a la primera dosis de TIBSOVO.

La eficacia se estableció a partir de la supervivencia libre de eventos (SLE), la supervivencia global (SG) y la tasa y la duración de la remisión completa (RC). La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso terapéutico, la recaída tras la remisión, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. El fracaso terapéutico se definió como no alcanzar la RC en 24 semanas. Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 12 y la Figura 1.

**Cuadro 12: Resultados de eficacia en pacientes con LMA de diagnóstico reciente (Estudio AG120-C-009)**

| Criterio de valoración                 | TIBSOVO (500 mg por día)<br>+ azacitidina<br>N=72 | Placebo + azacitidina<br>N=74 |
|--|---|-------------------------------|
| <b>SLE, eventos (%)</b>                |   |                               |
| Fracaso terapéutico                    | 47 (65)   | 62 (84)                       |
| Recidiva                               | 43 (60)   | 59 (80)                       |
| Muerte                                 | 3 (4)   | 2 (3)                         |
|  | 1 (1)   | 1 (1)                         |
| Índice de riesgo <sup>1</sup> (IC 95%) | 0,35 (0,17, 0,72)                                 |                               |
| Valor de $p^2$                         | 0,0038  |                               |
| <b>SG, eventos (%)</b>                 | 28 (39)   | 46 (62)                       |

|   |                   |                 |
|---|-------------------|-----------------|
| Mediana de SG (IC 95%), meses                       | 24,0 (11,3, 34,1) | 7,9 (4,1, 11,3) |
| Índice de riesgo <sup>1</sup> (IC 95%)              | 0,44 (0,27, 0,73) |                 |
| Valor de $p^2$                                      | 0,0010            |                 |
| <b>RC, n (%)</b>                                    | 34 (47)           | 11 (15)         |
| IC 95% <sup>3</sup>                                 | (35, 59)          | (8, 25)         |
| Diferencia entre riesgos <sup>4</sup> (IC 95%), (%) | 31 (17, 46)       |                 |
| Valor de $p^5$                                      | <0,0001           |                 |
| Mediana de duración de RC (IC 95%), meses           | NE (13,0, NE)     | 11,2 (3,2 NE)   |
| <b>RC+RCh, n (%)</b>                                | 37 (51)           | 13 (18)         |
| IC 95% <sup>3</sup>                                 | (39, 63)          | (10, 28)        |
| Diferencia entre riesgos <sup>4</sup> (IC 95%), (%) | 33 (18, 47)       |                 |
| Valor de $p^5$                                      | <0,0001           |                 |
| Mediana de duración de RC + RCh (IC 95%), meses     | NE (13,0, NE)     | 9,2 (5,8, NE)   |

*Abreviaturas:* SLE = Supervivencia libre de eventos; IC: intervalo de confianza; SG = supervivencia global; RC = remisión completa; RCh = remisión completa con recuperación hematológica parcial; NE = no estimable.

Los límites del valor de p bilateral para SLE, SG, RC y RC+RCh son 0,0095, 0,0034, 0,0174 y 0,0174, respectivamente.

<sup>1</sup> El índice de riesgo se calcula utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por los factores de estratificación de la asignación aleatoria (estado de LMA y región geográfica) con Placebo + azacitidina como denominador.

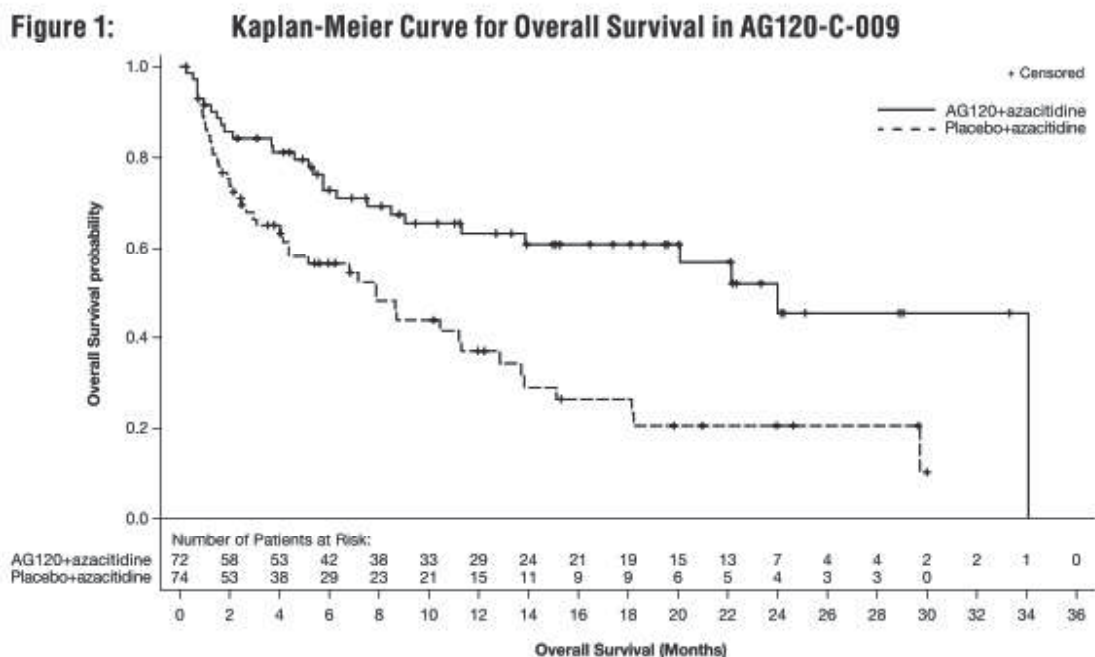
<sup>2</sup> El valor de p bilateral se calculó a partir de la prueba del orden logarítmico estratificada por los factores de estratificación de la asignación aleatoria (estado de LMA y región geográfica).

<sup>3</sup> El IC del porcentaje se calcula con el método (exacto binomial) de Clopper-Pearson.

<sup>4</sup> Se obtuvo el estimador de Mantel-Haenszel respecto de la diferencia entre riesgos en el porcentaje entre TIBSOVO + azacitidina y Placebo + azacitidina.

<sup>5</sup> El valor de p bilateral se calculó a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por los factores de estratificación de la asignación aleatoria (estado de LMA y región geográfica).

**Figura 1: Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier en AG120-C-009**





La mediana de tiempo hasta la primera RC para TIBSOVO con azacitidina fue de 4 meses (intervalo de 1,7 a 11,9 meses).

La mediana de tiempo hasta la primera RC+Rch para TIBSOVO con azacitidina fue de 4 meses (intervalo de 1,7 a 11,9 meses).

### Monoterapia en LMA de diagnóstico reciente

La eficacia de TIBSOVO se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico descubierto de grupo único (Estudio AG120-C-001, NCT02074839) que incluyó 28 adultos con LMA de diagnóstico reciente con mutación de la IDH1. Las mutaciones de la IDH1 se detectaron mediante una prueba diagnóstica local o central y se confirmaron retrospectivamente con el Ensayo RealTime™ de Abbott para identificar mutaciones de la IDH1. La cohorte incluyó pacientes mayores de 75 años o que tenían comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia por inducción intensiva de acuerdo con al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional según el ECOG  $\geq$  2, cardiopatía grave o enfermedad pulmonar, insuficiencia hepática con la bilirrubina  $>$  1,5 veces el límite superior de la normalidad, o depuración de creatinina  $<$  45 mL/min. Se administró TIBSOVO por vía oral con una dosis inicial de 500 mg por día hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Dos (7%) de los 28 pacientes se sometieron a trasplante de células madre después del tratamiento con TIBSOVO.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se presentan en el Cuadro 13.

**Cuadro 13: Características iniciales demográficas y de la enfermedad en pacientes con LMA de diagnóstico reciente (Estudio AG120-C-001)**

| Características demográficas y de la enfermedad | TIBSOVO (500 mg por día)<br>N=28 |
|---|----------------------------------|
| <b>Características demográficas</b>             |                                  |
| <b>Edad (años), mediana (mín, máx)</b>          | 77 (64, 87)                      |
| <b>Categorías de edad, n (%)</b>                |                                  |
| <65 años  | 1 (4)                            |
| $\geq$ 65 años a <75 años                       | 8 (29)                           |
| $\geq$ 75 años                                  | 19 (68)                          |
| <b>Sexo, n (%)</b>                              |                                  |
| Masculino                                       | 15 (54)                          |
| Femenino  | 13 (46)                          |
| <b>Raza, n (%)</b>                              |                                  |
| Blanca  | 24 (86)                          |
| Negra o afroamericana                           | 2 (7)                            |
| Asiática  | 0                                |
| Nativa hawaiana/de otra isla del Pacífico       | 0                                |
| Otras/No se informa                             | 2 (7)                            |
| <b>Características de la enfermedad</b>         |                                  |
| <b>PS según ECOG, n (%)</b>                     |                                  |
| 0   | 6 (21)                           |
| 1   | 16 (57)                          |
| 2   | 5 (18)                           |
| 3   | 1 (4)                            |
| <b>Mutación de la IDH1, n (%)<sup>1</sup></b>   |                                  |
| R132C   | 24 (86)                          |
| R132G   | 1 (4)                            |
| R132H   | 2 (7)                            |
| R132L   | 1 (4)                            |
| R132S   | 0                                |
| <b>Categoría de riesgo según ELN, n (%)</b>     |                                  |
| Favorable                                       | 0                                |

|  |         |
|--|---------|
| Intermedio   | 9 (32)  |
| Adverso  | 19 (68) |
| <b>Dependiente de transfusión al inicio<sup>2</sup>, n (%)</b>   | 17 (61) |
| <b>Tipo de LMA, n (%)</b>  |         |
| LMA <i>de novo</i>   | 6 (21)  |
| LMA-CRM <sup>3</sup>   | 19 (68) |
| LMA relacionada con el tratamiento                               | 3 (11)  |
| <b>Hipometilante anterior para trastorno hematológico previo</b> | 13 (46) |

PS según ECOG: Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este. ELN: Red Europea de Leucemia

<sup>1</sup> Utilizando ensayo de confirmación RealTime de IDH1 de Abbott para comprobar los resultados.

<sup>2</sup> Se definió a los pacientes como dependientes de transfusión al inicio si recibían una transfusión dentro de los 56 días anteriores a la primera dosis de TIBSOVO.

<sup>3</sup> LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.

La eficacia se estableció a partir de la tasa de remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh), la duración de la RC+RCh, y la tasa de conversión de dependencia de la transfusión a independencia de la transfusión. Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 14. La mediana de seguimiento fue de 8,1 meses (intervalo: 0,6 a 40,9 meses) y la mediana de duración del tratamiento fue de 4,3 meses (intervalo: 0,3 a 40,9 meses).

**Cuadro 14: Resultados de eficacia en pacientes con LMA de diagnóstico reciente (Estudio AG120-C-001)**

| Criterio de valoración                  | TIBSOVO (500 mg por día) |
|---|--------------------------|
| RC <sup>1</sup> n (%)                   | 8 (28,6)                 |
| IC 95%                                  | (13,2, 48,7)             |
| Mediana de DRC <sup>2</sup> (meses)     | NE <sup>3</sup>          |
| IC 95%                                  | (4,2, NE)                |
| RCh <sup>4</sup> n (%)                  | 4 (14,3)                 |
| IC 95%                                  | (4,0, 32,7)              |
| DRCh <sup>2</sup> observada (meses)     | 2,8, 4,6, 8,3, 15,7+     |
| RC+RCh n (%)                            | 12 (42,9)                |
| IC 95%                                  | (24,5, 62,8)             |
| Mediana de DRC+RCh <sup>2</sup> (meses) | NE <sup>3</sup>          |
| IC 95%                                  | (4,2, NE)                |

IC: intervalo de confianza, NE: no estimable

<sup>1</sup> La RC (remisión completa) se definió como <5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación total de los recuentos de sangre periférica (plaquetas >100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] >1.000/microlitro).

<sup>2</sup> La DRC (duración de la RC), la DRCh (duración de la RCh) y la DRC+RCh (duración de la RC+RCh) se definieron como el tiempo desde la primera respuesta de RC, RCh o RC/RCh, respectivamente, hasta la recidiva o la muerte, lo que ocurra primero. + indica observación censurada.

<sup>3</sup> Las medianas de duración de la RC y la RC+RCh no fueron estimables, y 5 pacientes (41,7%) que lograron la RC o la RCh continuaron en tratamiento con TIBSOVO (intervalo de duración del tratamiento: 20,3 a 40,9 meses).

<sup>4</sup> La RCh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como <5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas >50.000/microlitro y RAN >500/microlitro).

En los pacientes que lograron la RC o la RCh, la mediana de tiempo hasta la RC o la RCh fue de 2,8 meses (intervalo: 1,9 a 12,9 meses). De los 12 pacientes que lograron una mejor respuesta de RC o RCh, 11 (92%) lograron una primera respuesta de RC o RCh dentro de los 6 meses de comenzar con TIBSOVO.

Entre los 17 pacientes que dependían de transfusiones de glóbulos rojos (GR) y/o de plaquetas al inicio, 7 (41,2%) se independizaron de transfusiones de GR y de plaquetas durante cualquier período de 56 días posterior al inicio. De los 11 pacientes independientes de transfusiones de GR y de plaquetas al inicio, 6 (54,5%) siguieron siendo independientes de transfusiones durante cualquier período de 56 días posterior al inicio.

### LMA recidivante o resistente al tratamiento

La eficacia de TIBSOVO se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico descubierto de grupo único (Estudio AG120-C-001, NCT02074839) de 174 adultos con LMA recidivante o resistente al tratamiento con mutación de la IDH1. Las mutaciones de la IDH1 se detectaron mediante una prueba diagnóstica local o central y se confirmaron retrospectivamente con el Ensayo RealTime™ de Abbott para identificar mutaciones de la IDH1. Se administró TIBSOVO por vía oral con una dosis inicial de 500 mg por día hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Veintiuno (12%) de los 174 pacientes se sometieron a trasplante de células madre después del tratamiento con TIBSOVO.

Las características iniciales demográficas y de la enfermedad se presentan en el Cuadro 15.

**Cuadro 15: Características iniciales demográficas y de la enfermedad en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio AG120-C-001)**

| Características demográficas y de la enfermedad | TIBSOVO (500 mg por día) |
|---|--------------------------|
|   | <b>N=174</b>             |
| <b>Características demográficas</b>             |                          |
| <b>Edad (años), mediana (mín, máx)</b>          | 67 (18, 87)              |
| <b>Categorías de edad, n (%)</b>                |                          |
| <65 años  | 63 (36)                  |
| ≥65 años a <75 años                             | 71 (41)                  |
| ≥75 años  | 40 (23)                  |
| <b>Sexo, n (%)</b>                              |                          |
| Masculino                                       | 88 (51)                  |
| Femenino  | 86 (49)                  |
| <b>Raza, n (%)</b>                              |                          |
| Blanca  | 108 (62)                 |
| Negra o afroamericana                           | 10 (6)                   |
| Asiática  | 6 (3)                    |
| Nativa hawaiana/de otra isla del Pacífico       | 1 (1)                    |
| Otras/No se informa                             | 49 (28)                  |
| <b>Características de la enfermedad</b>         |                          |
| <b>PS según ECOG, n (%)</b>                     |                          |
| 0   | 36 (21)                  |
| 1   | 97 (56)                  |
| 2   | 39 (22)                  |
| 3   | 2 (1)                    |
| <b>Mutación de la IDH1, n (%)<sup>1</sup></b>   |                          |
| R132C   | 102 (59)                 |
| R132H   | 43 (25)                  |
| R132G   | 12 (7)                   |
| R132S   | 10 (6)                   |
| R132L   | 7 (4)                    |
| <b>Categoría de riesgo citogenético, n (%)</b>  |                          |
| Intermedio                                      | 104 (60)                 |
| Bajo  | 47 (27)                  |
| Faltante/No se sabe                             | 23 (13)                  |
| <b>Tipo de recidiva</b>                         |                          |
| Resistente al tratamiento primaria              | 64 (37)                  |
| Recidiva resistente al tratamiento              | 45 (26)                  |
| Recidiva no tratada                             | 65 (37)                  |
| <b>Cantidad de recidivas</b>                    |                          |
| 0   | 64 (37)                  |
| 1   | 83 (48)                  |
| 2   | 21 (12)                  |

|   |          |
|---|----------|
| ≥3  | 6 (3)    |
| <b>Trasplante de células madre anterior para LMA, n (%)</b>     | 40 (23)  |
| <b>Dependiente de transfusión al inicio<sup>2</sup>, n (%)</b>  | 110 (63) |
| <b>Mediana del número de tratamientos anteriores (mín, máx)</b> | 2 (1, 6) |
| <b>Tipo de LMA, n (%)</b>                                       |          |
| LMA <i>de novo</i>  | 116 (67) |
| LMA secundaria  | 58 (33)  |

PS según ECOG: Estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

<sup>1</sup> Utilizando ensayo de confirmación RealTime de IDH1 de Abbott para comprobar los resultados.

<sup>2</sup> Se definió a los pacientes como dependientes de transfusión al inicio si recibían una transfusión dentro de los 56 días anteriores a la primera dosis de TIBSOVO.

La eficacia se estableció a partir de la tasa de remisión completa (RC) más remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh), la duración de la RC+RCh, y la tasa de conversión de dependencia de la transfusión a independencia de la transfusión. Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 16. La mediana de seguimiento fue de 8,3 meses (intervalo: 0,2 a 39,5 meses) y la mediana de duración del tratamiento fue de 4,1 meses (intervalo: 0,2 a 39,5 meses) y la mediana de duración del tratamiento fue de 4,1 meses (intervalo: 0,1 a 39,5 meses).

**Cuadro 16: Resultados de eficacia en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento (Estudio AG120-C-001)**

| Criterio de valoración                        | TIBSOVO (500 mg por día) |
|---|--------------------------|
|   | <b>N=174</b>             |
| <b>RC<sup>1</sup> n (%)</b>                   | 43 (24,7)                |
| <b>IC 95%</b>                                 | (18,5, 31,8)             |
| <b>Mediana de DRC<sup>2</sup> (meses)</b>     | 10,1                     |
| <b>IC 95%</b>                                 | (6,5, 22,2)              |
| <b>RCh<sup>3</sup> n (%)</b>                  | 14 (8,0)                 |
| <b>IC 95%</b>                                 | (4,5, 13,1)              |
| <b>Mediana de DRCh<sup>2</sup> (meses)</b>    | 3,6                      |
| <b>IC 95%</b>                                 | (1, 5,5)                 |
| <b>CR+CRh<sup>4</sup> n (%)</b>               | 57 (32,8)                |
| <b>IC 95%</b>                                 | (25,8, 40,3)             |
| <b>Mediana de DRC+RCh<sup>2</sup> (meses)</b> | 8,2                      |
| <b>IC 95%</b>                                 | (5,6, 12)                |

IC: intervalo de confianza

<sup>1</sup> La RC (remisión completa) se definió como <5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación total de los recuentos de sangre periférica (plaquetas >100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] >1.000/microlitro).

<sup>2</sup> La DRC (duración de la RC), la DRCh (duración de la RCh) y la DRC+RCh (duración de la RC+RCh) se definieron como el tiempo desde la primera respuesta de RC, RCh o RC/RCh, respectivamente, hasta la recidiva o la muerte, lo que ocurra primero.

<sup>3</sup> La RCh (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como <5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas >50.000/microlitro y RAN >500/microlitro).

<sup>4</sup> La tasa de RC+RCh resultó uniforme entre todas las características iniciales demográficas y de la enfermedad salvo por la cantidad de tratamientos previos.

En los pacientes que lograron la RC o la RCh, la mediana de tiempo hasta la RC o la RCh fue de 2 meses (intervalo: 0,9 a 5,6 meses). De los 57 pacientes que lograron una mejor respuesta de RC o RCh, todos lograron una primera respuesta de RC o RCh dentro de los 6 meses de comenzar con TIBSOVO.

Entre los 110 pacientes que dependían de transfusiones de glóbulos rojos (GR) y/o de plaquetas al inicio, 41 (37,3%) se independizaron de transfusiones de GR y de plaquetas durante cualquier período de 56 días posterior al inicio. De los 64 pacientes independientes de transfusiones de GR y de plaquetas al inicio, 38 (59,4%) siguieron siendo independientes de transfusiones durante cualquier período de 56 días posterior al inicio.

### Colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico

La eficacia de TIBSOVO se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (2:1) doblemente ciego controlado por placebo (Estudio AG120-C-005, NCT02989857) de 185 adultos con colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico con mutación de la IDH1 cuya enfermedad había avanzado tras al menos 1 pero no más de 2 tratamientos previos, incluido al menos un tratamiento con gemcitabina o 5-FU. Se aleatorizó a los pacientes para tomar TIBSOVO 500 mg por vía oral una vez al día o bien placebo emparejado hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por número de tratamientos previos (1 o 2). A los pacientes aptos asignados aleatoriamente a placebo se les permitió cambiarse a TIBSOVO tras la progresión de la enfermedad documentada radiográficamente. Los pacientes con mutaciones de la IDH1 se seleccionaron mediante un ensayo diagnóstico de secuenciación de próxima generación. Se hicieron estudios por imágenes de los tumores cada 6 semanas durante las primeras 8 evaluaciones y cada 8 semanas de allí en adelante.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) determinada por el comité de evaluación independiente (CEI) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) v1.1.

La mediana de edad fue de 62 años (intervalo: 33 a 83); 63% eran mujeres; 57% eran blancos, 12% asiáticos, 1,1% negros, 0,5% nativos hawaianos/de otra isla del Pacífico, 0,5% amerindios o nativos de Alaska, 28% de raza faltante/no informada; y 37% presentaban un estado funcional según el ECOG de 0 (37%) o de 1 (62%). Todos los pacientes recibieron al menos 1 tratamiento sistémico previo y 47% recibieron dos tratamientos previos. La mayoría de los pacientes tenía colangiocarcinoma intrahepático (91%) en el momento del diagnóstico y el 92% presentaba enfermedad metastásica. En ambos grupos, 70% de los pacientes tenían mutación R132C, 15% mutación R132L, 12% mutación R132G, 1,1% mutación R132H y 1,6% mutación R132S.

Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 17 y la Figura 2. El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SSP.

**Cuadro 17: Resultados de eficacia en pacientes con colangiocarcinoma avanzado localmente o metastásico en AG120-C-005**

| <b>Criterio de valoración</b>                                   | <b>TIBSOVO<br/>(500 mg por día)</b> | <b>Placebo</b> |
|---|-------------------------------------|----------------|
| <b>Supervivencia sin progresión según la evaluación del CEI</b> | <b>N=124</b>                        | <b>N=61</b>    |
| Eventos, n (%)  | 76 (61)                             | 50 (82)        |
| Enfermedad progresiva   | 64 (52)                             | 44 (72)        |
| Muerte  | 12 (10)                             | 6 (10)         |
| Índice de riesgo (IC 95%) <sup>1</sup>                          | 0,37 (0,25, 0,54)                   |                |
| Valor de p <sup>2</sup>   | <b>&lt;0,0001</b>                   |                |
| <b>Tasa de remisión objetiva, n (%)</b>                         | 3 (2,4)                             | 0              |
| <b>Supervivencia global<sup>3</sup></b>                         | <b>N=126</b>                        | <b>N=61</b>    |
| Muertes, n (%)  | 100 (79)                            | 50 (82)        |
| Índice de riesgo (IC 95%) <sup>1</sup>                          | 0,79 (0,56, 1,12)                   |                |
| Valor de p <sup>2</sup>   | 0,093                               |                |

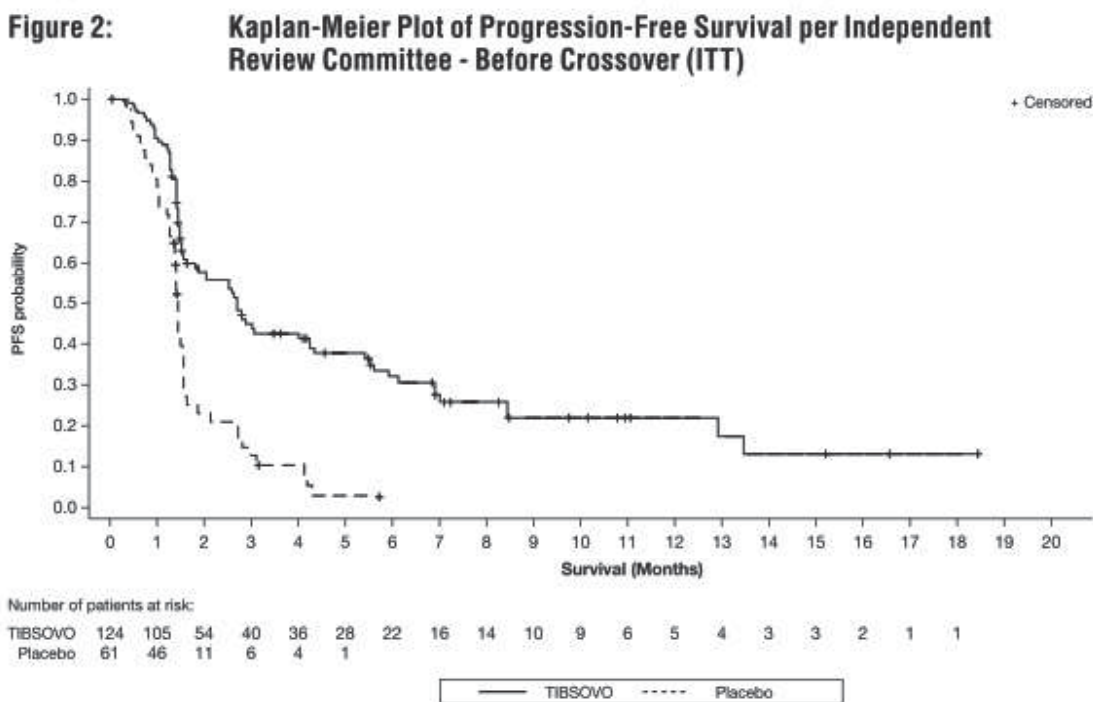
CEI: Comité de Evaluación Independiente; IC: Intervalo de confianza

<sup>1</sup> El índice de riesgo se calcula a partir del modelo de regresión de Cox estratificado. Estratificado por el número de tratamientos anteriores.

<sup>2</sup> El valor de p se calcula a partir de una prueba del orden logarítmico estratificada unilateral. Estratificado por el número de tratamientos anteriores.

<sup>3</sup> Los resultados de SG se basan en el análisis final de la SG (sobre la base de 150 muertes) que tuvo lugar 16 meses tras el análisis final de la SSP. La mediana de SG (IC 95%) en el caso de TIBSOVO fue de 10,3 (7,8, 12,4) meses; y en el caso del placebo fue de 7,5 (4,8, 11,1) meses sin ajustar por intercambio de tratamientos. En el análisis de la SG, el 70% de los pacientes asignados aleatoriamente a placebo se habían intercambiado para tomar TIBSOVO tras la progresión radiográfica de la enfermedad.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia sin progresión según Comité de Evaluación Independiente antes del intercambio (ITT)



## **SOBREDOSIS**

En caso de sobredosis, la toxicidad probablemente se manifieste con una exacerbación de las reacciones adversas relacionadas con Ivosidenib. Los pacientes deberán ser monitoreados y se les deberá brindar un sistema de cuidado adecuado. No existe un tratamiento específico para la sobredosis con Ivosidenib.

## **CONSERVACIÓN**

Conserve a una temperatura de 20 °C a 25 °C. Se permiten variaciones entre 15 °C a 30 °C

## **PRESENTACIÓN**

Botella PEAD conteniendo 60 comprimidos de 250 mg cada uno.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento debe ser exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud**

**Certificado Nº 59.965**

**Dirección técnica:** Nayla Sabbatella – Farmacéutica

**Elaborado por:** Patheon Inc., 2100 Syntex court, Mississauga, Ontario Canada.

**Acondicionador por:** Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106. Estados Unidos Ó  
Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

**SERVIER ARGENTINA S.A. Avenida Castañares 3222. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

**Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)**

**Este producto está sujeto a plan de gestión de riesgo (PGR)**

Versión: Oct/2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto TIBSOVO EX-2023-136777119-APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:43:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:43:52 -03:00



Proyecto de Empaque Secundario\_Almac

**TIBSOVO**  
**IVOSIDENIB 250 mg**  
**COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria: Canadiense

Vía de Administración: Oral

Contenido Neto: botella PEAD conteniendo 60 comprimidos.

**Composición:** Cada comprimido contiene 250 mg de Ivosidenib. **Excipientes:** dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, acetato-succinato de Hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril-sulfato sódico. **Recubrimiento:** FD&C azul N.º 2 1,1 mg, Hipromelosa 16,7 mg, monohidrato de lactosa 10 mg, dióxido de titanio 10,6 mg y triacetina 3,3 mg.

**Posología y forma de Administración**

- Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Trague enteros los comprimidos de TIBSOVO. No parta, triture ni mastique el comprimido.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conserve a una temperatura de 20 °C a 25 °C.

Se permiten variaciones entre 15 °C a 30 °C

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud**

**Certificado N°**

**Dirección técnica:** Nayla Sabbatella – Farmacéutica

**Elaborado por:** Patheon Inc., 2100 Syntex court, Mississauga, Ontario Canada.

**Acondicionado por:** Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

**SERVIER ARGENTINA S.A.** Avenida Castañares 3222. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

**Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)**

**N° de Lote :**

**F. Vencimiento :**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 1 TIBSOVO EX-2023-136777119- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:44:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:44:05 -03:00

Proyecto de Empaque Secundario\_Sharp

**TIBSOVO**  
**IVOSIDENIB 250 mg**  
**COMPRIMIDOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria: Canadiense

Vía de Administración: Oral

Contenido Neto: botella PEAD conteniendo 60 comprimidos.

**Composición:** Cada comprimido contiene 250 mg de Ivosidenib. **Excipientes:** dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, acetato-succinato de Hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril-sulfato sódico. **Recubrimiento:** FD&C azul N.º 2 1,1 mg, Hipromelosa 16,7 mg, monohidrato de lactosa 10 mg, dióxido de titanio 10,6 mg y triacetina 3,3 mg.

**Posología y forma de Administración**

- Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Trague enteros los comprimidos de TIBSOVO. No parta, triture ni mastique el comprimido.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conserve a una temperatura de 20 °C a 25 °C.

Se permiten variaciones entre 15 °C a 30 °C

**Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud**

**Certificado N°**

**Dirección técnica:** Nayla Sabbatella – Farmacéutica

**Elaborado por:** Patheon Inc., 2100 Syntex court, Mississauga, Ontario Canada.

**Acondicionado por:** Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106. Estados Unidos.

**SERVIER ARGENTINA S.A.** Avenida Castañares 3222. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

**Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)**

**N° de Lote:**

**F. Vencimiento:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo 2 TIBSOVO EX-2023-136777119- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:44:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.02 12:44:26 -03:00