



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-8419-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 9 de Octubre de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000114-23-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000114-23-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SERVIER ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 01/08/2023 16:42:10 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2022-84971510 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TIBSOVO y nombre/s genérico/s IVOSIDENIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 05/09/2023 10:23:02, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 05/09/2023 10:23:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 01/08/2023 16:42:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 05/09/2023 10:23:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 05/09/2023 10:23:02 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma SERVIER ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por dos (2) años 5 años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2001-000114-23-8

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.10.09 14:55:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

TIBSOVO
IVOSIDENIB 250 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria: Canadiense

Vía de Administración: Oral

Contenido Neto: caja contiendo 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, Inglaterra.

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

www.servier.com.ar

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

N° de Lote :

F. Vencimiento :

SABBATELLA
Nayla
Daniela

Firmado digitalmente por
SABBATELLA
Nayla Daniela
Fecha:
2023.09.05
10:08:07 -03'00'

DA
CONCEIC
AO
Nelson

Firmado digitalmente por
DA CONCEIC
Nelson
Fecha:
2023.09.05
10:09:06 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto Información para el Paciente

TIBSOVO IVOSIDENIB 250 mg COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada
Vía de Administración: Oral

Industria: Canadiense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver *efectos secundarios*.

¿Qué es TIBSOVO?

TIBSOVO es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar:

- la leucemia mielógena aguda (LMA) con mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) en:
 - ° adultos con LMA de diagnóstico reciente tratados con una asociación de TIBSOVO y azacitidina mayores de 75 años o que padecen problemas de salud que impiden utilizar ciertas quimioterapias.
 - ° adultos con LMA de diagnóstico reciente mayores de 75 años o que padecen problemas de salud que impiden utilizar ciertas quimioterapias.
 - ° adultos con LMA cuando la enfermedad ha vuelto o no ha mejorado después de los tratamientos anteriores.
- adultos con cáncer de las vías biliares (colangiocarcinoma) diseminado:
 - ° que ya han sido tratados y
 - ° cuyo tumor presenta cierto tipo de mutación anómala de la IDH1.

Su médico le hará un examen para comprobar que TIBSOVO sea adecuado para usted. No se sabe si TIBSOVO es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar TIBSOVO, cuénteles a su médico todas sus otras enfermedades, por ejemplo sí:

- tiene problemas cardíacos, incluida una enfermedad llamada síndrome del QT prolongado.
- tiene problemas de alteración del nivel de electrolitos, por ejemplo, los niveles de sodio, potasio, calcio o magnesio.
- padece problemas del sistema nervioso.
- tiene problemas en los riñones o hace diálisis.
- tiene trastornos hepáticos, entre ellos cirrosis.
- está o planea quedar embarazada. TIBSOVO puede perjudicar al feto. Debería evitar quedar

SABBATELLA
Nayla
Daniela

Firmado digitalmente
por SABBATELLA
Nayla Daniela
Fecha: 2023.09.05
10:05:09 -03'00'

DA
CONCEICA
O Nelson

Firmado
digitalmente por
DA CONCEICAO
Nelson
Fecha: 2023.09.05
10:05:37 -03'00'

embarazada durante el tratamiento con TIBSOVO. Avise de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con TIBSOVO.

- amamanta o planea amamantar. No se sabe si TIBSOVO se excreta en la leche materna. No amamante durante el tratamiento con TIBSOVO y hasta 1 mes después de la última dosis de TIBSOVO.

Menciónale al médico todos los medicamentos que toma, tanto los de venta bajo receta como los de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

Dígale especialmente si toma anticonceptivos hormonales. TIBSOVO puede alterar el efecto de los anticonceptivos hormonales y puede hacer que no den tanto resultado.

¿Cómo debo tomar TIBSOVO?

- Tome TIBSOVO exactamente como le indica el médico.
- No modifique la dosis ni deje de tomar TIBSOVO sin hablar con su médico.
- Tome TIBSOVO 1 vez por día aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Trague enteros los comprimidos de TIBSOVO. No parta, triture ni mastique el comprimido.
- TIBSOVO puede tomarse con o sin alimentos.
- Evite tomar TIBSOVO con una comida rica en grasas. Un ejemplo de comida rica en grasas puede ser 2 huevos fritos en manteca, 2 tiras de tocino, 2 rebanadas de pan blanco con manteca, 1 medialuna con 1 feta de queso y 8 onzas de leche entera (aproximadamente 1.000 calorías y 58 gramos de grasas).
- Si vomita tras tomar una dosis de TIBSOVO, no tome otra más. Tome la dosis siguiente en el horario habitual.
- Si omite una dosis de TIBSOVO o no la tomó en el horario habitual, tome la dosis lo antes posible y al menos 12 horas antes de la próxima dosis normal. Al día siguiente, retorne al horario habitual. **No** tome 2 dosis de TIBSOVO dentro de un lapso de 12 horas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TIBSOVO?

TIBSOVO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Síndrome de diferenciación.** El síndrome de diferenciación es una enfermedad que afecta los glóbulos rojos y puede ser potencialmente mortal o causar la muerte. Ha habido casos de síndrome de diferenciación en adultos con leucemia mielógena aguda (LMA) ya desde el día posterior y hasta 3 meses después de comenzar a tomar TIBSOVO. Consulte a su médico o acuda de inmediato a la guardia del hospital más cercano si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de síndrome de diferenciación durante el tratamiento con TIBSOVO: fiebre, tos, dificultades respiratorias, erupción cutánea, disminución de la micción, mareo o aturdimiento, aumento rápido de peso, hinchazón de brazos o piernas.

Si presenta signos y síntomas de síndrome de diferenciación, su médico podrá darle un tratamiento con corticoesteroides o un medicamento llamado hidroxycarbamida y controlarlo en el hospital.

- **Cambios en la actividad eléctrica del corazón llamados prolongación del QTc. La prolongación del QTc puede causar latidos irregulares potencialmente mortales.** Su médico le controlará la actividad eléctrica del corazón con una prueba llamada electrocardiograma (ECG) durante el tratamiento con TIBSOVO. Dígale de inmediato al médico si siente mareo, aturdimiento o si se desmaya.

- El **síndrome de Guillain-Barré** ha aparecido en personas tratadas con TIBSOVO. Su médico controlará si tiene problemas del sistema nervioso y le hará interrumpir definitivamente el tratamiento con TIBSOVO si presenta síndrome de Guillain-Barré. Informe de inmediato al médico si presenta signos o síntomas del síndrome de Guillain-Barré, entre ellos: debilidad o sensación de hormigueo en las piernas, los brazos o el tronco; entumecimiento y dolor en un costado o ambos costados del cuerpo; cambios en la vista, el tacto, el oído o el gusto; sensación de ardor o punzante; dificultad para respirar.

Los efectos secundarios más frecuentes de TIBSOVO cuando se usa en asociación con azacitidina o solo en adultos con LMA incluyen

- ° cambios en ciertos valores del análisis de sangre
- ° dolor en las articulaciones
- ° diarrea
- ° dificultades para respirar
- ° aumento del azúcar en sangre
- ° aumento del ácido úrico
- ° fatiga
- ° dolor estomacal (abdominal)
- ° cambios en ciertas pruebas de la función hepática
- ° cambios en ciertas pruebas de la función renal
- ° hinchazón de brazos o piernas
- ° dolor o irritación de boca o garganta
- ° bajos niveles de electrolitos en la sangre
- ° erupción cutánea
- ° ritmo cardíaco o latidos irregulares (prolongación del QTc)
- ° náuseas
- ° vómitos
- ° síndrome de diferenciación
- ° disminución del apetito
- ° dolor muscular

Los efectos secundarios más frecuentes de TIBSOVO en adultos con colangiocarcinoma incluyen:

- ° fatiga
- náuseas
- ° dolor abdominal
- ° diarrea
- ° tos
- ° disminución del apetito
- ° líquidos e hinchazón en la zona estomacal
- ° vómitos
- ° disminución de la hemoglobina (anemia)
- ° erupción cutánea
- ° cambios en las pruebas de la función hepática

Su médico le hará análisis de sangre antes de comenzar a tomar TIBSOVO y durante el tratamiento. Su médico podrá disminuir, suspender temporalmente o interrumpir definitivamente su tratamiento con TIBSOVO si presenta determinados efectos secundarios.

TIBSOVO puede causar problemas de fertilidad en mujeres y varones, lo cual puede afectar su capacidad de procrear. Coménteles al médico si le preocupa su fertilidad. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TIBSOVO. Consulte a su médico con respecto a los efectos secundarios.

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.

¿Cómo debo conservar TIBSOVO?

Conserve TIBSOVO a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C.

Mantenga TIBSOVO y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TIBSOVO

En ocasiones se recetan medicamentos para otros fines fuera de los enumerados en un Prospecto. No tome TIBSOVO para tratar enfermedades para las que no fue recetado. No les dé TIBSOVO a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría hacerles daño. Puede pedirle a su médico información sobre TIBSOVO dirigida a profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de TIBSOVO?

Principio activo: ivosidenib

Excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y laurilsulfato de sodio. El recubrimiento del comprimido incluye FD&C azul N° 2, hipromelosa, lactosa monohidratada, dióxido de titanio y triacetina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

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, Inglaterra.

Servier Argentina S.A. Avenida Castañares 3222. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

www.servier.com.ar

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Versión vigente: fecha de aprobación



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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 ≥ 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].

DA
CONCEIC
AO
Nelson

Firmado digitalmente por DA CONCEICAO Nelson
Fecha: 2023.09.05 10:06:43 -03'00'

SABBATELLA
Nayla Daniela

Firmado digitalmente por SABBATELLA Nayla Daniela
Fecha: 2023.09.05 10:07:17 -03'00'

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/m² 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"> Síndrome de diferenciación 	<ul style="list-style-type: none"> 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>]. 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>]. Reanudar TIBSOVO cuando los signos y síntomas mejoren a un grado 2* o inferior.
<ul style="list-style-type: none"> Leucocitosis no infecciosa (cifra de leucocitos mayor a $25 \times 10^9/L$ o aumento absoluto de la cifra total de leucocitos mayor a $15 \times 10^9/L$ respecto del inicio) 	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar un tratamiento con hidroxycarbamida, según las prácticas institucionales estándar, y leucaféresis si se indica clínicamente. Ir reduciendo la hidroxycarbamida solo una vez que mejore o se resuelva la leucocitosis. 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.
<ul style="list-style-type: none"> Intervalo QTc mayor a 480 ms hasta 500 ms 	<ul style="list-style-type: none"> Controlar y complementar los niveles de electrolitos como se indica clínicamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]. Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes que se sepa que prolongan el intervalo QTc [véase <i>Interacciones medicamentosas (7.1)</i>]. Interrumpir TIBSOVO. Reiniciar TIBSOVO con 500 mg una vez al día después de que el intervalo QTc vuelva a ser menor o igual a 480 ms.
<ul style="list-style-type: none"> Intervalo QTc mayor a 500 ms 	<ul style="list-style-type: none"> Controlar y complementar los niveles de electrolitos como se indica clínicamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]. Revisar y ajustar los medicamentos concomitantes que se sepa que prolongan el intervalo QTc [véase <i>Interacciones medicamentosas (7.1)</i>]. Interrumpir TIBSOVO. 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. Controlar los ECG al menos semanalmente durante 2 semanas después de que se resuelva
<ul style="list-style-type: none"> Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia potencialmente mortal 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir TIBSOVO definitivamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>].
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Guillain-Barré 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir TIBSOVO definitivamente [véase <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i>].

<ul style="list-style-type: none"> • Otras reacciones adversas de grado 3* 	<p><i>Monoterapia para LMA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir TIBSOVO hasta que la toxicidad mejore a grado 2* o inferior. • 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. • Si vuelve a aparecer toxicidad de grado 3* o superior, interrumpir TIBSOVO. <p><i>LMA en asociación con azacitidina, colangiocarcinoma:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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
---	--

* 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, hipopotasemia, 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, hipopotasemia, 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-HT₃) 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

Inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4	
Repercusión clínica	<ul style="list-style-type: none"> • 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)]. • Las mayores concentraciones plasmáticas de ivosidenib pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2)].
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar tratamientos alternativos que no sean inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 durante la terapia con TIBSOVO. • 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)]. • Controlar a los pacientes para detectar si aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QTc [véase
Inductores potentes de la CYP3A4	
Repercusión clínica	<ul style="list-style-type: none"> • La coadministración de TIBSOVO con inductores potentes de la CYP3A4 disminuyó las concentraciones plasmáticas de ivosidenib [véase <i>Farmacología clínica</i> (12.3)].
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la administración conjunta de inductores potentes de la CYP3A4 con TIBSOVO.
Fármacos que prolongan el intervalo QTc	
Repercusión clínica	<ul style="list-style-type: none"> • 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)].
Prevención o tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la administración conjunta de fármacos que prolongan el intervalo QTc con TIBSOVO o reemplazar por tratamientos alternativos. • 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)].

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 m², MDRD). Se desconocen la farmacocinética y la seguridad del ivosidenib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe $<$ 30 mL/min/1,73 m², 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 incluidas 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

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

¹ El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

² 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.

³ El término agrupado incluye leucocitosis, aumento de la cifra de leucocitos.

⁴ 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.

⁵ El término agrupado incluye aumento de la presión arterial, hipertensión idiopática e hipertensión.

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

⁷ El término agrupado incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia e insuficiencia respiratoria.

Cuadro 3: Alteraciones de laboratorio seleccionadas¹ 2 (≥ 10%) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes con LMA que tomaron TIBSOVO + azacitidina en AG120-C-009

	TIBSOVO + azacitidina N=71		Placebo + azacitidina N=73	
Parámetro	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Parámetros hematológicos				
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)
Parámetros bioquímicos				
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)

¹ 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.

² 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 ≥ 3) de los pacientes con LMA de diagnóstico reciente en AG120-C-001

Sistema orgánico Reacción adversa	TIBSOVO (500 mg por día) N=28	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17 (61)	2 (7)
Náuseas	10 (36)	2 (7)
Dolor abdominal ¹	8 (29)	1 (4)
Estreñimiento	6 (21)	1 (4)
Vómitos	6 (21)	1 (4)
Mucositis ²	6 (21)	0
Dispepsia	3 (11)	0

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

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

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

³ El término agrupado incluye astenia y fatiga.

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

⁵ El término agrupado incluye leucocitosis, hiperleucocitosis y aumento de la cifra de leucocitos.

⁶ 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.

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

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

⁹ El término agrupado incluye disnea, disnea de esfuerzo, hipoxia e insuficiencia respiratoria.

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

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

¹² 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 ≥ 3 ($\geq 5\%$) registradas en casos de LMA de diagnóstico reciente¹ en AG120-C-001

Parámetro	TIBSOVO (500 mg por día)	
	N=28	
	Todos los grados	Grado ≥ 3
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)

¹ 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 Reacción adversa	TIBSOVO (500 mg por día)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ¹	69 (39)	6 (3)

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

¹ El término agrupado incluye astenia y fatiga.

² El término agrupado incluye edema periférico, edema, sobrecarga hídrica, retención hídrica y edema facial.

³ El término agrupado incluye angina de pecho, dolor torácico, malestar torácico y dolor torácico extracardiaco.

⁴ El término agrupado incluye leucocitosis, hiperleucocitosis y aumento de la cifra de leucocitos.

⁵ 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.

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

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

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

⁹ El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

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

¹¹ El término agrupado incluye disnea, insuficiencia respiratoria, hipoxia y disnea de esfuerzo.

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

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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 ≥ 3 ($\geq 5\%$) registradas en casos de LMA recidivante o resistente al tratamiento¹

Parámetro	TIBSOVO (500 mg por día)	
	N=179	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 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)

¹ 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

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

¹ El término agrupado incluye astenia y fatiga.

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

³ El término agrupado incluye vómitos y arcadas.

⁴ El término agrupado incluye tos y tos productiva.

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

⁶ 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-005¹

Parámetro	TIBSOVO (500 mg por día) N=123		Placebo N=59	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥ 3 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

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

^a Parámetros farmacocinéticos expresados como media (%CV)

^b 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)

^c 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 ≥ 30 mL/min/1,73 m², MDRD). Se desconoce la farmacocinética del ivosidenib en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe < 30 mL/min/1,73 m², 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_{máx} 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_{máx}. Se predice que la coadministración de fluconazol tras múltiples dosis diarias de ivosidenib aumente la C_{máx} 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 H₂, 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/m²/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 + azacitidina (500 mg por día) N=72	Placebo + azacitidina N=74
Características demográficas		
Edad (años), mediana (mín, máx)	76 (58, 84)	76 (45, 94)
Categorías de edad, n (%)		
<65 años	4 (6)	4 (5)
≥65 años a <75 años	29 (40)	27 (36)
≥75 años	39 (54)	43 (58)
Sexo, n (%)		
Masculino	42 (58)	38 (51)
Femenino	30 (42)	36 (49)
Raza, n (%)		
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)
Características de la enfermedad		
PS según ECOG, n (%)		
0	14 (19)	10 (14)
1	32 (44)	40 (54)
2	26 (36)	24 (32)
Mutación de la IDH1, n (%)¹		
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)
Categoría de riesgo citogenético², n (%)		
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)
Dependiente de transfusión al inicio³, n (%)	39 (54)	40 (54)
Tipo de LMA, n (%)		
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) + azacitidina N=72	Placebo + azacitidina N=74
SLE, eventos (%)	47 (65)	62 (84)
Fracaso terapéutico	43 (60)	59 (80)
Recidiva	3 (4)	2 (3)
Muerte	1 (1)	1 (1)
Índice de riesgo ¹ (IC 95%)	0,35 (0,17, 0,72)	
Valor de p^2	0,0038	
SG, eventos (%)	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 ¹ (IC 95%)	0,44 (0,27, 0,73)	
Valor de p ²	0,0010	
RC, n (%)	34 (47)	11 (15)
IC 95% ³	(35, 59)	(8, 25)
Diferencia entre riesgos ⁴ (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)
RC+RCh, n (%)	37 (51)	13 (18)
IC 95% ³	(39, 63)	(10, 28)
Diferencia entre riesgos ⁴ (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.

¹ 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.

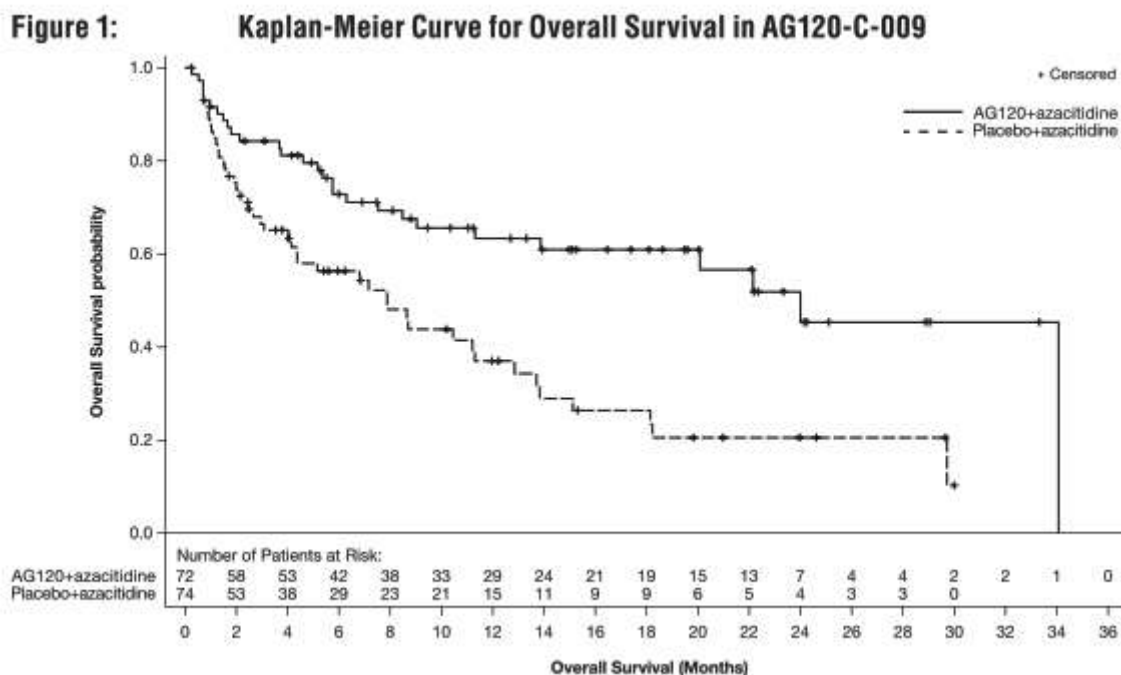
² El valor de p bilateral se calculó a partir de la prueba del orden logarítmico estratificada por los factores de estratificación de la asignación aleatoria (estado de LMA y región geográfica).

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

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

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

Intermedio	9 (32)
Adverso	19 (68)
Dependiente de transfusión al inicio², n (%)	17 (61)
Tipo de LMA, n (%)	
LMA <i>de novo</i>	6 (21)
LMA-CRM ³	19 (68)
LMA relacionada con el tratamiento	3 (11)
Hipometilante anterior para trastorno hematológico previo	13 (46)

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

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

² 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.

³ 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)
RC¹ n (%)	8 (28,6)
IC 95%	(13,2, 48,7)
Mediana de DRC² (meses)	NE ³
IC 95%	(4,2, NE)
RCh⁴ n (%)	4 (14,3)
IC 95%	(4,0, 32,7)
DRCh² 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+RCh² (meses)	NE ³
IC 95%	(4,2, NE)

IC: intervalo de confianza, NE: no estimable

¹ 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).

² 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.

³ 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).

⁴ 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) N=174
Características demográficas	
Edad (años), mediana (mín, máx)	67 (18, 87)
Categorías de edad, n (%)	
<65 años	63 (36)
≥65 años a <75 años	71 (41)
≥75 años	40 (23)
Sexo, n (%)	
Masculino	88 (51)
Femenino	86 (49)
Raza, n (%)	
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)
Características de la enfermedad	
PS según ECOG, n (%)	
0	36 (21)
1	97 (56)
2	39 (22)
3	2 (1)
Mutación de la IDH1, n (%)¹	
R132C	102 (59)
R132H	43 (25)
R132G	12 (7)
R132S	10 (6)
R132L	7 (4)
Categoría de riesgo citogenético, n (%)	
Intermedio	104 (60)
Bajo	47 (27)
Faltante/No se sabe	23 (13)
Tipo de recidiva	
Resistente al tratamiento primaria	64 (37)
Recidiva resistente al tratamiento	45 (26)
Recidiva no tratada	65 (37)
Cantidad de recidivas	
0	64 (37)
1	83 (48)
2	21 (12)

≥3	6 (3)
Trasplante de células madre anterior para LMA, n (%)	40 (23)
Dependiente de transfusión al inicio², n (%)	110 (63)
Mediana del número de tratamientos anteriores (mín, máx)	2 (1, 6)
Tipo de LMA, n (%)	
LMA <i>de novo</i>	116 (67)
LMA secundaria	58 (33)

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

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

² 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)
	N=174
RC¹ n (%)	43 (24,7)
IC 95%	(18,5, 31,8)
Mediana de DRC² (meses)	10,1
IC 95%	(6,5, 22,2)
RCh³ n (%)	14 (8,0)
IC 95%	(4,5, 13,1)
Mediana de DRCh² (meses)	3,6
IC 95%	(1, 5,5)
CR+CRh⁴ n (%)	57 (32,8)
IC 95%	(25,8, 40,3)
Mediana de DRC+RCh² (meses)	8,2
IC 95%	(5,6, 12)

IC: intervalo de confianza

¹ 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).

² 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.

³ 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).

⁴ 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

Criterio de valoración	TIBSOVO (500 mg por día)	Placebo
Supervivencia sin progresión según la evaluación del CEI	N=124	N=61
Eventos, n (%)	76 (61)	50 (82)
Enfermedad progresiva	64 (52)	44 (72)
Muerte	12 (10)	6 (10)
Índice de riesgo (IC 95%) ¹	0,37 (0,25, 0,54)	
Valor de p^2	<0,0001	
Tasa de remisión objetiva, n (%)	3 (2,4)	0
Supervivencia global³	N=126	N=61
Muertes, n (%)	100 (79)	50 (82)
Índice de riesgo (IC 95%) ¹	0,79 (0,56, 1,12)	
Valor de p^2	0,093	

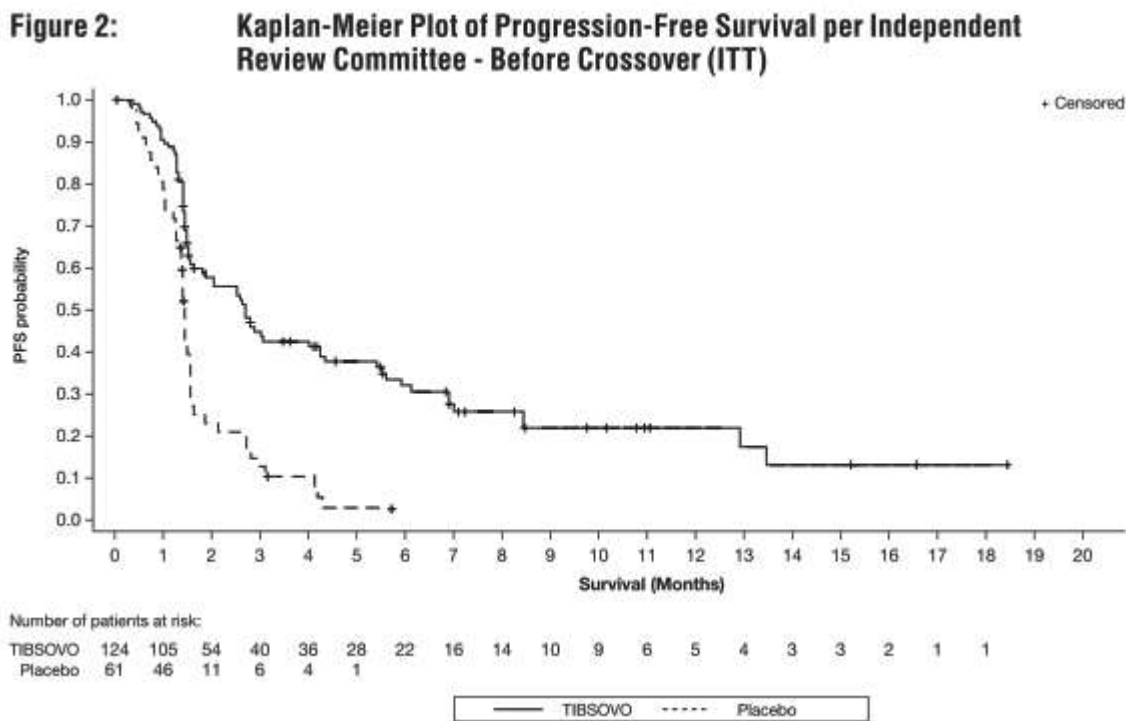
CEI: Comité de Evaluación Independiente; IC: Intervalo de confianza

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

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

³ 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

Frascos de 60 comprimidos de 250 mg con un tubo desecante

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 N°

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, Inglaterra.

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

www.servier.com.ar

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

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

Versión vigente: fecha de aprobación



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Empaque Primario

TIBSOVO
IVOSIDENIB 250 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada
Vía de Administración: Oral

Industria: Canadiense

Posología y forma de Administración

- Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

Certificado N°:

N° de Lote :

F. Vencimiento :

Este proyecto de empaque aplica para las plantas acondicionadoras de Estados Unidos y/o Inglaterra.

SABBATELLA
Nayla Daniela
Firmado digitalmente por SABBATELLA Nayla Daniela
Fecha: 2023.08.01 16:23:27 -03'00'

DA CONCEICAO
Nelson
Firmado digitalmente por DA CONCEICAO Nelson
Fecha: 2023.08.01 16:24



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

TIBSOVO
IVOSIDENIB 250 mg
COMPRIMIDOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria: Canadiense

Vía de Administración: Oral

Contenido Neto: caja contiendo 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

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

N° de Lote:

F. Vencimiento:

DA
CONCEICA
O Nelson

Firmado digitalmente por
DA CONCEICA
Nelson
Fecha: 2023.09.05
10:10:06 -03'00'

SABBA
LLA N
Daniela

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado por
Nayla Daniela
09.05 10:10:44