RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tibsovo 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de ivosidenib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém lactose mono-hidratada equivalente a 9,5 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película azuis, ovais, com aproximadamente 18 mm de comprimento, gravados com "IVO" de um dos lados e "250" do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tibsovo em combinação com azacitidina é indicado para o tratamento de doentes adultos com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda (LMA), com uma mutação R132 da isocitrato desidrogenase-1 (IDH1), que não são elegíveis para receber quimioterapia de indução padrão (ver secção 5.1).

Tibsovo em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, com uma mutação R132 IDH1, que foram previamente tratados com, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica anterior (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de médicos com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes de tomarem Tibsovo, os doentes têm de ter a confirmação da existência de uma mutação R132 IDH1 usando um teste de diagnóstico apropriado.

Posologia

Leucemia mieloide aguda
A dose recomendada é de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) administrados por via oral, uma vez por dia, nos dias 1-28 de cada ciclo.

O ivosidenib deve ser iniciado no dia 1 do ciclo 1, durante 28 dias, em combinação com azacitidina a 75 mg/m^2 da área de superfície corporal, por via intravenosa ou subcutânea, uma vez por dia, nos dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias. No primeiro ciclo de tratamento, a azacitidina deve ser administrada a 100% da dose. Recomenda-se que os doentes sejam tratados por um mínimo de 6 ciclos.
Para a posologia e modo de administração da azacitidina, por favor consultar a informação completa do medicamento para a azacitidina.

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo doente.

Colangiocarcinoma
A dose recomendada é de 500 mg de ivosidenib (2 comprimidos de 250 mg) administrados por via oral, uma vez por dia.

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo doente.

Doses esquecidas ou atrasadas

Se uma dose for esquecida ou não for tomada no horário habitual, os comprimidos devem ser tomados o mais rápido possível no intervalo de 12 horas após a dose esquecida. Não devem ser tomadas duas doses em 12 horas. Os comprimidos devem ser tomados normalmente no dia seguinte.

Em caso de vómito, não devem ser tomados comprimidos de substituição. Os comprimidos devem ser tomados normalmente no dia seguinte.

Precauções a serem tomadas antes da administração e monitorização

Tem de ser realizado um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento. O QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) deve ser inferior a 450 mseg antes do início do tratamento e, na presença de um QT anormal, os médicos devem reavaliar cuidadosamente o benefício/risco de iniciar ivosidenib. Caso o prolongamento do intervalo QTc esteja entre 480 mseg e 500 mseg, o início do tratamento com ivosidenib deve ocorrer apenas em casos excecionais e ser acompanhado de monitorização rigorosa.

Tem de ser realizado um ECG antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as primeiras 3 semanas de terapêutica e depois mensalmente, se o intervalo QTc permanecer ≤ 480 mseg. As anomalias do intervalo QTc devem ser tratadas imediatamente (ver Tabela 1 e secção 4.4). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve realizar-se um ECG conforme clinicamente indicado.

A administração concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, ou com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4, pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser tratados com precaução e o prolongamento do intervalo QTc cuidadosamente monitorizado se a utilização de uma alternativa adequada não for possível. Deve realizar-se um ECG antes da coadministração, monitorização semanal durante, pelo menos, 3 semanas e daí em diante conforme clinicamente indicado (ver abaixo e secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Antes de iniciar Tibsovo, deve avaliar-se o hemograma completo e a bioquímica sanguínea, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, a cada duas semanas durante o segundo mês e em cada consulta médica durante a terapêutica, conforme clinicamente indicado.

Alteração da dose para administração concomitante com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4

Se o uso de inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 não puder ser evitado, a dose recomendada de ivosidenib deve ser reduzida para 250 mg (1 x comprimido de 250 mg), uma vez por dia. Se o inibidor moderado ou potente do CYP3A4 for descontinuado, a dose de ivosidenib deve ser aumentada para 500 mg após, pelo menos, 5 semividas do inibidor do CYP3A4 (ver acima e secções 4.4 e 4.5).

Alterações da dose e recomendações de controlo perante reações adversas

Tabela 1 - Alterações da dose recomendadas para reações adversas

Reação adversa	**Ação recomendada**
Síndrome de diferenciação (ver secções 4.4 e 4.8)	• Se houver suspeita de síndrome de diferenciação, administrar corticoterapia sistémica, durante um período mínimo de 3 dias e reduzir apenas após a resolução dos sintomas. A interrupção prematura pode resultar em recorrência dos sintomas. • Iniciar monitorização hemodinâmica até à resolução dos sintomas e durante um período mínimo de 3 dias. • Interromper Tibsovo se os sinais/sintomas graves persistirem por mais de 48 horas após o início dos corticoterapia sistémica. • Retomar o tratamento com 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia, quando os sinais/sintomas forem moderados ou ligeiros e após melhoria da condição clínica.
Leucocitose (contagem de glóbulos brancos > 25 x 10^9/L ou um aumento absoluto no número de leucócitos total > 15 x 10^9/L desde a base de referência, ver secções 4.4 e 4.8)	• Iniciar o tratamento com hidroxicarbamida, de acordo com os padrões de tratamento da instituição e leucaférese conforme clinicamente indicado. • Reduzir a hidroxicarbamida apenas após melhoria ou resolução da leucocitose. A descontinuação prematura pode resultar em recorrência. • Interromper Tibsovo se a leucocitose não melhorar após o início da hidroxicarbamida. • Retomar o tratamento com 500 mg de ivosidenib uma vez por dia, após a resolução da leucocitose.
Prolongamento do intervalo QTc > 480 a 500 mseg (Grau 2, ver secções 4.4, 4.5 e 4.8)	• Monitorizar e corrigir os níveis de eletrólitos conforme clinicamente indicado. • Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). • Interromper Tibsovo até o intervalo QTc retornar a ≤ 480 mseg. • Retomar o tratamento com 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia, após o intervalo QTc retornar a ≤ 480 mseg. • Monitorizar, via ECG, pelo menos semanalmente, durante 3 semanas e conforme clinicamente indicado, após o regresso do intervalo QTc a ≤ 480 mseg.

Prolongamento do intervalo QTc > 500 mseg (Grau 3, ver secções 4.4, 4.5 e 4.8)	• Monitorizar e corrigir os níveis de eletrólitos conforme clinicamente indicado. • Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5). • Interromper Tibsovo e monitorizar o ECG, a cada 24 h, até o intervalo QTc retornar a um valor dentro de 30 mseg do registo inicial ou ≤ 480 mseg. • No caso de o prolongamento do intervalo QTc > 550 mseg, além da interrupção do ivosidenib já programada, considerar colocar o doente sob monitorização eletrocardiográfica contínua até que o QTc retorne a valores < 500 mseg. • Retomar o tratamento com 250 mg de ivosidenib, uma vez por dia, depois de o intervalo QTc retornar a um valor dentro de 30 mseg do registo inicial ou ≤ 480 mseg. • Monitorizar, via ECG, pelo menos semanalmente, durante 3 semanas e conforme clinicamente indicado, após o intervalo QTc retornar a um valor dentro de 30 mseg do registo inicial ou ≤ 480 mseg. • Se for identificada uma etiologia alternativa para o prolongamento do intervalo QTc, a dose pode ser aumentada para 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia.
Prolongamento do intervalo QTc com sinais/sintomas de arritmia ventricular potencialmente fatal (Grau 4, ver secções 4.4, 4.5 e 4.8)	• Interromper definitivamente o tratamento.
Outras reações adversas de Grau 3 ou superior	• Interromper Tibsovo até à resolução da toxicidade para Grau 1 ou inferior, ou linha de base depois retomar a 500 mg por dia (toxicidade de Grau 3) ou 250 mg por dia (toxicidade de Grau 4). • Se a toxicidade de Grau 3 recorrer (segunda ocorrência), reduzir a dose de Tibsovo para 250 mg por dia até à resolução da toxicidade, depois retomar 500 mg por dia. • Se recorrer toxicidade de Grau 3 (terceira ocorrência) ou toxicidade de Grau 4, descontinuar Tibsovo.

Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 é potencialmente fatal.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (≥ 65 anos, ver secções 4.8 e 5.2). Não há dados disponíveis para doentes com 85 anos ou mais.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m^2) ou moderado (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m^2). Não foi determinada uma dose recomendada para doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2). Tibsovo deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e esta população de doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh). Não foi determinada uma dose recomendada para doentes com compromisso hepático moderado e grave (classes B e C de Child-Pugh). Tibsovo deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado e grave e esta população de doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tibsovo em crianças e adolescentes, com menos de 18 anos de idade, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tibsovo é para uso por via oral.

Os comprimidos são tomados uma vez por dia, sensivelmente à mesma hora todos os dias. Os doentes não devem comer nada 2 horas antes e 1 hora após tomar os comprimidos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Os doentes devem ser aconselhados a evitar toranja e sumo de toranja durante o tratamento (ver secção 4.5). Os doentes também devem ser instruídos a não engolir o exsicante de sílica gel que se encontra no frasco de comprimidos (ver secção 6.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com indutores potentes do CYP3A4 ou dabigatrano (ver secção 4.5).

Síndrome do segmento QT longo congénito.

História familiar de morte súbita ou arritmia ventricular polimórfica.

Intervalo QT/QTc > 500 mseg, independentemente do método de correção (ver secções 4.2 e 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Síndrome de diferenciação em doentes com leucemia mieloide aguda

Foi notificada síndrome de diferenciação após o tratamento com ivosidenib (ver secção 4.8). A síndrome de diferenciação pode ser fatal ou potencialmente fatal se não for tratada (ver abaixo e secção 4.2). A síndrome de diferenciação está associada à rápida proliferação e diferenciação de células mieloides. Os sintomas incluem: leucocitose não infeciosa, edema periférico, pirexia, dispneia, derrame pleural, hipotensão, hipoxia, edema pulmonar, pneumonite, derrame pericárdico, erupção cutânea, sobrecarga de líquidos, síndrome de lise tumoral e creatinina aumentada.
Os doentes têm de ser informados sobre os sinais e sintomas da síndrome de diferenciação, ser aconselhados a contactar imediatamente o seu médico se estes ocorrerem, e da necessidade de manterem sempre consigo o Cartão de Alerta do Doente.

Em caso de suspeita de síndrome de diferenciação, administrar corticoterapia sistémica e iniciar monitorização hemodinâmica até à resolução dos sintomas e durante um período mínimo de 3 dias. Se for observada leucocitose, iniciar o tratamento com hidroxicarbamida, de acordo com os padrões de tratamento institucionais e leucaférese conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

Reduzir os corticosteroides e a hidroxicarbamida apenas após a resolução dos sintomas. Os sintomas da síndrome de diferenciação podem recorrer com a descontinuação prematura do tratamento com corticosteroides e/ou hidroxicarbamida. Interromper o tratamento com Tibsovo se os sinais/sintomas graves persistirem durante mais de 48 horas após o início de corticoterapia sistémica e retomar o tratamento com 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia, quando os sinais/sintomas forem moderados ou reduzidos e após melhoria da condição clínica do doente.

Prolongamento do intervalo QTc

Foi notificado prolongamento do intervalo QTc após o tratamento com ivosidenib (ver secção 4.8). Tem de ser realizado um ECG antes do início do tratamento, pelo menos semanalmente durante as primeiras 3 semanas de terapêutica, e depois mensalmente, se o intervalo QTc permanecer ≤ 480 mseg (ver secção 4.2). Quaisquer anomalias devem ser tratadas imediatamente (ver secção 4.2). Em caso de sintomatologia sugestiva, deve ser realizado um ECG conforme clinicamente indicado. Em caso de vómitos e/ou diarreia graves, tem de ser realizada uma avaliação das alterações dos eletrólitos séricos, especialmente hipocaliemia e magnésio.
Os doentes devem ser informados sobre o risco de prolongamento do intervalo QT, os seus sinais e sintomas (palpitações, tonturas, síncope ou mesmo paragem cardíaca) e aconselhados a contactar imediatamente o seu médico caso estes ocorram.

A administração concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, ou inibidores moderados ou potentes do CYP3A4, pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser tratados com precaução e rigorosamente monitorizados quanto ao prolongamento do intervalo QTc se a utilização de uma alternativa adequada não for possível. O ECG deve ser realizado antes da coadministração, monitorizado semanalmente durante, pelo menos, 3 semanas e, daí em diante, conforme clinicamente indicado. A dose recomendada de ivosidenib deve ser reduzida para 250 mg, uma vez por dia, se não for possível evitar a utilização de inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5).

Se a administração de furosemida (um substrato do OAT3) for clinicamente indicada para controlar os sinais/sintomas da síndrome de diferenciação, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a desequilíbrios eletrolíticos e prolongamento do intervalo QTc.

Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva e anomalias dos eletrólitos devem ser cuidadosamente monitorizados, com monitorização periódica do ECG e eletrólitos, durante o tratamento com ivosidenib.
O tratamento com Tibsovo deve ser permanentemente descontinuado se os doentes desenvolverem prolongamento do intervalo QTc com sinais ou sintomas de arritmia potencialmente fatal (ver secção 4.2).

O ivosidenib deve ser utilizado com precaução em doentes com níveis de albumina abaixo do intervalo normal ou abaixo do peso.

Compromisso renal grave

A segurança e eficácia de ivosidenib não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2). Tibsovo deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e esta população de doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de ivosidenib não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de Child-Pugh). Tibsovo deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado e grave e esta população de doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.2 e 5.2).
Tibsovo deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) (ver secção 4.8).

Substratos CYP3A4

O ivosidenib induz o CYP3A4 e pode, portanto, diminuir a exposição sistémica aos substratos do CYP3A4. Os doentes devem ser monitorizados quanto à perda de eficácia antifúngica, se a utilização de itraconazol ou cetoconazol não puder ser evitada (ver secção 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar / contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com Tibsovo e devem evitar engravidar durante o tratamento (ver secção 4.6).

Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Tibsovo e durante, pelo menos, 1 mês após a última dose.

O ivosidenib pode diminuir as concentrações sistémicas dos contracetivos hormonais e, por conseguinte, recomenda-se a utilização concomitante de um método contracetivo de barreira (ver secções 4.5 e 4.6).

Intolerância à lactose

Tibsovo contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Conteúdo de sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre ivosidenib

Indutores potentes do CYP3A4

O ivosidenib é um substrato do CYP3A4. É expectável que a administração concomitante com indutores potentes do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*)) diminua as concentrações plasmáticas de ivosidenib e está contraindicada durante o tratamento com Tibsovo (ver secção 4.3). Não foram realizados estudos clínicos de avaliação da farmacocinética de ivosidenib, na presença de um indutor do CYP3A4.

Inibidores moderados ou potentes do CYP3A4

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 250 mg de ivosidenib e 200 mg de itraconazol, uma vez por dia, durante 18 dias, aumentou a AUC de ivosidenib em 169% (IC 90%: 145, 195), sem alteração na C_{max}. A administração concomitante com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 aumenta as concentrações plasmáticas de ivosidenib. Esta coadministração pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e devem considerar-se alternativas adequadas, que não sejam inibidores moderados ou potentes do CYP3A4, sempre que possível, durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser tratados com precaução e rigorosamente monitorizados quanto ao prolongamento do intervalo QTc se a utilização de uma alternativa adequada não for possível. Se o uso de inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 não puder ser evitado, a dose recomendada de ivosidenib deve ser reduzida para 250 mg, uma vez por dia (ver secções 4.2 e 4.4).

- Inibidores moderados do CYP3A4 incluem: aprepitant, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, toranja e sumo de toranja, isavuconazol, verapamilo, atazanavir.
- Inibidores potentes do CYP3A4 incluem: claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc

A administração concomitante com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (por exemplo, antiarrítmicos, fluoroquinolonas, antagonistas do recetor 5-HT3, antifúngicos triazólicos) pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc e deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser tratados com precaução e rigorosamente monitorizados quanto ao prolongamento do intervalo QTc caso não seja possível a utilização de uma alternativa adequada (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeito de ivosidenib sobre outros medicamentos

Interações com transportadores

O ivosidenib inibe a gp-P e tem potencial para induzir a gp-P. Portanto, pode alterar a exposição sistémica a substâncias ativas que são predominantemente transportadas pela gp-P (por exemplo, dabigatrano). A administração concomitante com dabigatrano é contraindicada (ver secção 4.3).

O ivosidenib inibe o OAT3, o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B1 (OATP1B1) e o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B3 (OATP1B3). Portanto, pode aumentar a exposição sistémica aos substratos OAT3 ou OATP1B1/1B3. A administração concomitante com substratos OAT3 (por exemplo, benzilpenicilina, furosemida) ou substratos OATP1B1/1B3 sensíveis (por exemplo, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) deve ser evitada, sempre que possível, durante o tratamento com Tibsovo (ver secção 5.2). Os doentes devem ser tratados com precaução se a utilização de uma alternativa adequada não for possível. Se a administração de furosemida for clinicamente indicada para controlar os sinais/sintomas da síndrome de diferenciação, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a desequilíbrios eletrolíticos e prolongamento do intervalo QTc.

Indução enzimática

Enzimas do citocromo P450 (CYP)
O ivosidenib induz o CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e pode induzir o CYP2C19. Portanto, pode diminuir a exposição sistémica aos substratos destas enzimas. Alternativas adequadas que não sejam substratos do CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 ou CYP2C9 com uma margem terapêutica estreita, ou substratos do CYP2C19, devem ser consideradas durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser monitorizados quanto à perda de eficácia do substrato se a utilização de tais medicamentos não puder ser evitada (ver secção 5.2).

- Substratos do CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita incluem: alfentanilo, ciclosporina, everolímus, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus, tacrolímus, atazanavir.

- Substratos do CYP2B6 com uma margem terapêutica estreita incluem: ciclofosfamida, ifosfamida, metadona.
- Substratos do CYP2C8 com uma margem terapêutica estreita incluem: paclitaxel, pioglitazona, repaglinida.
- Substratos do CYP2C9 com uma margem terapêutica estreita incluem: fenitoína, varfarina.
- Substratos do CYP2C19 incluem: omeprazol.

O itraconazol ou o cetoconazol não devem ser usados concomitantemente com Tibsovo devido à expectável perda de eficácia antifúngica.

O ivosidenib pode diminuir as concentrações sistémicas dos contracetivos hormonais e, por conseguinte, recomenda-se a utilização concomitante de um método contracetivo de barreira durante, pelo menos, 1 mês após a última dose (ver secções 4.4 e 4.6).

Uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGTs)
O ivosidenib tem o potencial de induzir UGTs e pode, portanto, diminuir a exposição sistémica a substratos destas enzimas (por exemplo, lamotrigina, raltegravir). Devem ser consideradas alternativas adequadas que não sejam substratos da UGT durante o tratamento com Tibsovo. Os doentes devem ser monitorizados quanto à perda de eficácia do substrato da UGT se a utilização de tais medicamentos não puder ser evitada (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem fazer um teste de gravidez antes de iniciarem o tratamento com Tibsovo e devem evitar engravidar durante o tratamento (ver secção 4.4).

Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Tibsovo e durante, pelo menos, 1 mês após a última dose.

O ivosidenib pode diminuir as concentrações sistémicas dos contracetivos hormonais e, por conseguinte, recomenda-se a utilização concomitante de um método contracetivo alternativo, tal como contracetivos de barreira (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de ivosidenib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de Tibsovo não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes. Os doentes devem ser informados sobre o risco potencial para o feto se for usado durante a gravidez, ou se uma doente (ou parceira de um doente do sexo masculino tratado) ficar grávida durante o tratamento ou durante o período de um mês após a última dose.

Amamentação

Desconhece-se se ivosidenib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção de ivosidenib e dos seus metabolitos no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Tibsovo e durante, pelo menos, 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados humanos sobre os efeitos de ivosidenib na fertilidade. Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de ivosidenib. Foram observados efeitos indesejáveis nos órgãos reprodutores num estudo de toxicidade de dose repetida de 28 dias (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destes efeitos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ivosidenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas fadiga e tonturas em alguns doentes a tomar ivosidenib (ver secção 4.8) e estas devem ser tidas em consideração na avaliação da capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada em combinação com azacitidina

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram vómitos (40%), neutropenia (31%), trombocitopenia (28%), intervalo QT prolongado do ECG (21%), insónia (19%).

As reações adversas graves mais frequentes foram síndrome de diferenciação (8%) e trombocitopenia (3%).

Em doentes tratados com ivosidenib, em combinação com azacitidina, a frequência de descontinuação de ivosidenib devido a reações adversas foi de 6%. As reações adversas que levaram à descontinuação foram intervalo QT prolongado do ECG (1%), insónia (1%), neutropenia (1%) e trombocitopenia (1%).

A frequência de interrupção posológica de ivosidenib devido a reações adversas foi de 35%. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção posológica foram neutropenia (24%), intervalo QT prolongado do ECG (7%), trombocitopenia (7%), leucopenia (4%) e síndrome de diferenciação (3%).

A frequência de redução posológica de ivosidenib devido a reações adversas foi de 19%. As reações adversas que levaram à redução posológica foram intervalo QT prolongado do ECG (10%), neutropenia (8%) e trombocitopenia (1%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas basearam-se no Estudo AG120-C-009, que incluiu 72 doentes com LMA recém-diagnosticada, aleatorizados e tratados com ivosidenib (500 mg por dia), em combinação com azacitidina. A duração mediana do tratamento com Tibsovo foi de 8 meses (intervalo de 0,1 a 40,0 meses). As frequências das reações adversas basearam-se nas frequências dos acontecimentos adversos por todas as causas, em que uma parte dos acontecimentos para uma reação adversa pode ter outras causas além do ivosidenib, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 - Reações adversas ao fármaco notificadas em doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com ivosidenib em combinação com azacitidina, no estudo clínico AG120-C-009 (N=72)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Síndrome de diferenciação, Leucocitose, Trombocitopenia, Neutropenia
	Frequentes	Leucopenia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia, Tonturas
	Frequentes	Neuropatia periférica
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vómitos[1]
	Frequentes	Dor orofaríngea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor nas extremidades, Artralgia, Dorsalgia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Intervalo QT prolongado do ECG

[1] O termo agrupado inclui vómitos e esforços para vomitar.

Colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado, previamente tratado

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram fadiga (43%), náuseas (42%), dor abdominal (35%), diarreia (35%), apetite diminuído (24%), ascite (23%), vómitos (23%), anemia (19%) e erupção cutânea (15%).

As reações adversas graves mais frequentes foram ascite (2%), hiperbilirrubinemia (2%) e icterícia colestática (2%).

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

A frequência de interrupção posológica de ivosidenib devido a reações adversas foi de 16%. As reações adversas mais frequentes que levaram a interrupção posológica foram hiperbilirrubinemia (3%), alanina aminotransferase aumentada (3%), aspartato aminotransferase aumentada (3%), ascite (2%) e fadiga (2%).

A frequência de redução posológica de ivosidenib devido a reações adversas foi de 4%. As reações adversas que levaram à redução posológica foram intervalo QT prolongado do ECG (3%) e neuropatia periférica (1%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas basearam-se no Estudo AG120-C-005, que incluiu 123 doentes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado previamente tratado, aleatorizados e tratados com 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia. A duração mediana do tratamento com Tibsovo foi de 2,8 meses (intervalo de 0,1 a 45,1 meses; média (desvio padrão [SD]) 6,7 (8,2) meses).

As frequências das reações adversas basearam-se nas frequências dos acontecimentos adversos por todas as causas, em que uma parte dos acontecimentos para uma reação adversa pode ter outras causas além do ivosidenib, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 - Reações adversas ao fármaco notificadas em doentes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado, tratados com ivosidenib, no estudo clínico AG120-C-005 (N=123)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia periférica, Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Ascite, Diarreia, Vómitos, Náuseas, Dor abdominal
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Icterícia colestática, Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea[1]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Queda
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada, Bilirrubinemia aumentada
	Frequentes	Intervalo QT prolongado do ECG, Alanina aminotransferase aumentada, Número de leucócitos diminuído, Número de plaquetas diminuído

[1] O termo agrupado inclui erupção cutânea, erupção maculopapular, eritema, erupção maculosa, dermatite exfoliativa generalizada, erupção medicamentosa e hipersensibilidade ao fármaco.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de diferenciação em doentes com leucemia mieloide aguda (ver secções 4.2 e 4.4)

No estudo AG120-C-009, nos 72 doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com Tibsovo em combinação com azacitidina, 14% apresentaram síndrome de diferenciação. Nenhum doente descontinuou o tratamento com ivosidenib devido à síndrome de diferenciação, mas foram necessárias interrupções posológicas (3%) para controlar os sinais/sintomas numa minoria de doentes. Dos 10 doentes que apresentaram síndrome de diferenciação, todos recuperaram após tratamento ou após interrupção posológica de Tibsovo. A mediana de tempo até ao início da síndrome de diferenciação foi de 20 dias. A síndrome de diferenciação ocorreu em um período de tempo compreendido entre 3 dias até 46 dias após o início do tratamento durante a terapêutica combinada.

Prolongamento do intervalo QTc (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5)

No Estudo AG120-C-009, nos 72 doentes com LMA recém-diagnosticada tratados com ivosidenib em combinação com azacitidina, foi notificado intervalo QT prolongado do ECG em 21%; 11% apresentaram reações de Grau 3 ou superior. Com base na análise dos ECG, 15% dos doentes tratados com ivosidenib em combinação com azacitidina, que tiveram, pelo menos, uma avaliação de ECG após início da terapêutica, apresentaram um intervalo QTc > 500 mseg e 24% tiveram um aumento do QTc desde o registo inicial > 60 mseg. Um por cento (1%) dos doentes descontinuou o tratamento com ivosidenib devido ao intervalo QT prolongado do ECG, tendo sido necessárias interrupção e redução posológica em 7% e 10% dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo até ao início do prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com ivosidenib foi de 29 dias. O intervalo QT prolongado do ECG ocorreu em um período de tempo compreendido entre 1 dia e até 18 meses após o início do tratamento.
No Estudo AG120-C-005, nos 123 doentes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado tratados com ivosidenib em monoterapia, foi notificado intervalo QT prolongado do ECG em 10%; 2% apresentaram reações de Grau 3 ou superior. Com base na análise dos ECG, 2% dos doentes apresentaram intervalo QTc > 500 mseg e 5% apresentaram prolongamento do intervalo QTc > 60 mseg desde o registo inicial. Foi necessária redução posológica para controlar os sinais/sintomas em 3% dos doentes. A mediana de tempo até ao início do prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com ivosidenib, em monoterapia, foi de 28 dias. O intervalo QT prolongado do ECG ocorreu em um período de tempo compreendido entre 1 dia e até 23 meses após o início do tratamento.

Populações especiais

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de ivosidenib não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de Child-Pugh). Observou-se uma tendência para uma maior incidência de reações adversas em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 5.2.).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, é provável que a toxicidade se manifeste como exacerbação das reações adversas associadas a ivosidenib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber os cuidados de suporte adequados (ver secções 4.2 e 4.4). Não existe um antídoto específico para a sobredosagem de ivosidenib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; inibidores da isocitrato desidrogenase (IDH)
Código ATC: L01XM02

Mecanismo de ação

O ivosidenib é um inibidor da enzima IDH1 mutada. A IDH1 mutada converte alfa-cetoglutarato (α-KG) em 2-hidroxiglutarato (2-HG), que bloqueia a diferenciação celular e promove a tumorigénese em neoplasias malignas hematológicas e não hematológicas. O mecanismo de ação de ivosidenib, para além da sua capacidade de reduzir o 2-HG e restaurar a diferenciação celular, não está totalmente compreendido em todas as indicações.

Efeitos farmacodinâmicos

Doses múltiplas de 500 mg de ivosidenib por dia diminuíram as concentrações plasmáticas de 2-HG em doentes com neoplasias malignas hematológicas e colangiocarcinoma com mutação IDH1, para níveis próximos dos observados em indivíduos saudáveis. Na medula óssea de doentes com neoplasias malignas hematológicas e em biópsias de tumores de doentes com colangiocarcinoma, a redução média (% do coeficiente de variação [%CV]) nas concentrações de 2-HG foi de 93,1% (11,1%) e 82,2% (32,4%), respetivamente.

Utilizando um modelo de concentração-QTc para o ivosidenib, previu-se um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração de aproximadamente 17,2 mseg (IC 90%: 14,7; 19,7) na C_{max}, em estado estacionário, com base numa análise de 173 doentes com LMA que receberam 500 mg de ivosidenib, uma vez por dia. Observou-se um prolongamento do intervalo QTc dependente da concentração de aproximadamente 17,2 mseg (IC 90%: 14,3; 20,2) na C_{max}, em estado estacionário, após uma dose diária de 500 mg, com base numa análise de 101 doentes com colangiocarcinoma que receberam 500 mg de ivosidenib por dia (ver secções 4.2 e 4.4).

Eficácia clínica

Leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada em combinação com azacitidina

A eficácia e segurança de Tibsovo foram avaliadas num estudo clínico aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação e controlado por placebo (AG120-C-009), de 146 doentes adultos com LMA previamente não tratada, com uma mutação IDH1, que eram inelegíveis para quimioterapia de indução intensiva, com base em, pelo menos, um dos seguintes critérios: 75 anos ou mais, estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2, doença cardíaca ou pulmonar grave, compromisso hepático com bilirrubina > 1,5 vezes o limite superior do normal, depuração da creatinina < 45 ml/min, ou outra comorbidade. A análise da mutação genética para confirmação central da mutação IDH1, da medula óssea e/ou sangue periférico, foi realizada para todos os indivíduos utilizando o teste Abbott RealTime™ IDH1. Os doentes foram aleatorizados para receberem 500 mg de Tibsovo ou a mesma dose de placebo, por via oral, uma vez por dia, com 75 mg/m^2/dia de azacitidina, por via subcutânea ou intravenosa, durante 1 semana, de 4 em 4 semanas, até ao fim do estudo, progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A mediana de idades dos doentes tratados com Tibsovo foi de 76 anos (intervalo: 58 a 84); 58% eram do sexo masculino; 21% asiáticos, 17% caucasianos, 61% não declarados; e tinham um estado de desempenho ECOG de 0 (19%), 1 (44%) ou 2 (36%). Setenta e cinco por cento dos doentes tinham LMA *de novo*. No geral, os doentes tinham documentado risco citogenético favorável (4%), intermédio (67%) ou fraco/outro (26%), conforme avaliado pelos investigadores, com base nas diretrizes de prática clínica em oncologia da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2017).

A eficácia baseou-se no parâmetro primário de avaliação de eficácia, sobrevivência livre de eventos (EFS), medido a partir da data de aleatorização até à falência do tratamento, recidiva pós-remissão ou morte por qualquer causa. A falência do tratamento foi definida como incapacidade de alcançar a remissão completa (CR) até à semana 24. A sobrevivência global (OS), a taxa de CR, taxa de CR + CR com recuperação hematológica parcial (CR + CRh) e a taxa de resposta objetiva (ORR) foram importantes parâmetros secundários de avaliação de eficácia (Tabela 4 e Figura 1).

Tabela 4 - Resultados de eficácia em doentes com LMA recém-diagnosticada em combinação com azacitidina

Parâmetro de avaliação	**Ivosidenib (500 mg por dia) + azacitidina N=72**	**Placebo + azacitidina N=74**
Sobrevivência livre de eventos, eventos (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Falência do tratamento	42 (58,3)	59 (79,7)
Recidiva	3 (4,2)	2 (2,7)
Morte	1 (1,4)	1 (1,4)
Taxa de risco[1] (IC 95%)	0,33 (0,16; 0,69)	
Eventos de **OS** (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
OS mediana (IC 95%) meses	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Taxa de risco[1] (IC 95%)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
IC 95%[2]	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Razão de probabilidade[3] (IC 95%)	4,76 (2,15; 10,50)	
Taxa de **CR + CRh**, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
IC 95%[2]	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Razão de probabilidade[3] (IC 95%)	5,01 (2,32; 10,81)	
Taxa de **CR + CRi**, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
IC 95%[2]	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Razão de probabilidade[3] (IC 95%)	5,90 (2,69; 12,97)	

Valor de p[7]	<0,0001

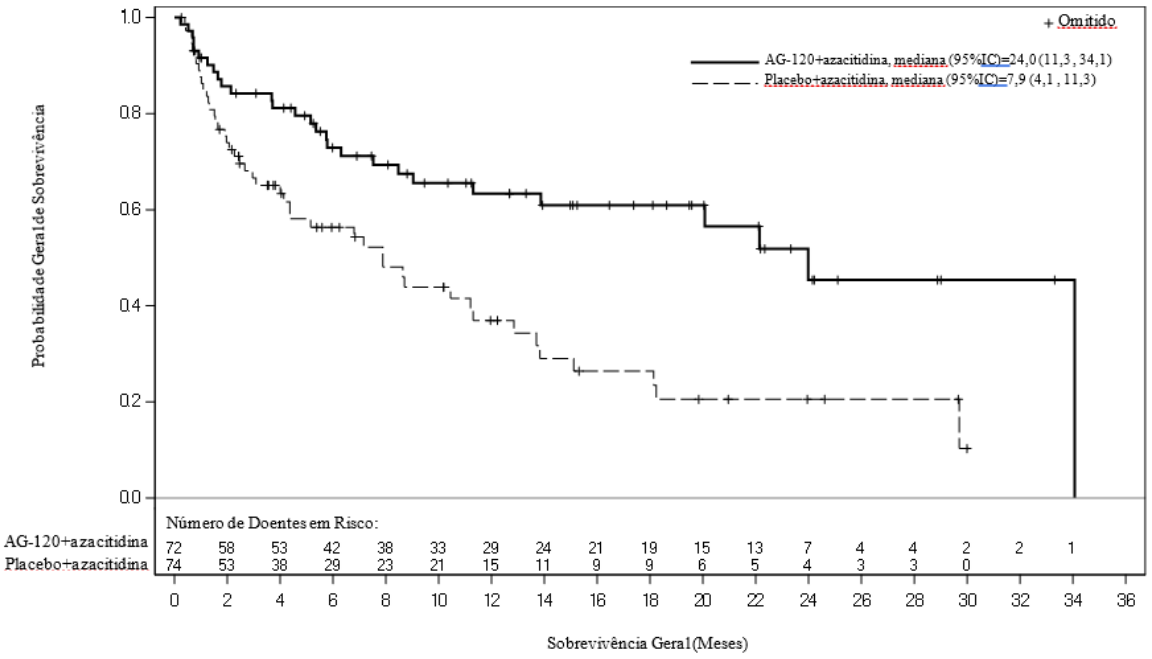
IC: intervalo de confiança; CR = Remissão completa; CRh = Remissão completa com recuperação hematológica parcial; CRi = Remissão completa com recuperação hematológica incompleta; OS = Sobrevivência global; PR = Resposta parcial.

[1] A taxa de risco é estimada usando um modelo de risco proporcional de Cox, estratificado aleatoriamente pelos fatores de estratificação (estado da LMA e região geográfica), com PBO+AZA como denominador.

[2] A percentagem do IC é calculada com o método *Clopper and Pearson* (Binomial exato).

[3] A estimativa de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) para a razão de probabilidade é calculada com PBO+AZA como denominador.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência global (OS)



Uma análise atualizada da OS, realizada com 64,2% (N = 95) dos eventos, confirmou o benefício de sobrevivência global de Tibsovo em combinação com azacitidina, por comparação com placebo em combinação com azacitidina, com uma OS mediana de 29,3 meses vs 7,9 meses, respetivamente (HR = 0,42; IC 95%: 0,27 a 0,65).

Colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado, previamente tratado

A eficácia de Tibsovo foi avaliada num ensaio clínico de fase 3, aleatorizado (2:1), multicêntrico, com dupla ocultação e controlado por placebo (Estudo AG120-C-005), envolvendo 185 doentes adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado com mutação IDH1 R132, cuja doença progrediu após, pelo menos, 1, mas não mais do que 2 regimes de tratamento anteriores, incluindo, pelo menos, um regime contendo gemcitabina ou 5-FU e uma sobrevivência expectável de ≥ 3 meses.

Os doentes foram aleatorizados para receberem 500 mg de Tibsovo por via oral, uma vez por dia, ou a mesma dose de placebo até à progressão da doença ou até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo número de terapêuticas anteriores (1 ou 2). Os doentes elegíveis, que foram aleatorizados para placebo, foram autorizados a receber Tibsovo após a progressão da doença documentada por radiografia, em conformidade com a avaliação do Investigador. A partir da biópsia do tecido tumoral e utilizando o teste Oncomine™ Dx Target, foi realizada a análise da mutação genética em todos os indivíduos para confirmação central da mutação IDH1.

A mediana de idades foi de 62 anos (intervalo de 33 a 83). A maioria dos doentes era do sexo

feminino (63%), 57% eram caucasianos e 37% tinham um estado de desempenho ECOG de 0 (37%) ou 1 (62%). Todos os doentes receberam, pelo menos, 1 linha de terapêutica sistémica anterior e 47% receberam 2 linhas anteriores. A maioria dos doentes tinha colangiocarcinoma intra-hepático (91%) no momento do diagnóstico e 92% tinham doença metastática. Em ambos os braços, 70% dos doentes tinham uma mutação R132C, 15% tinham uma mutação R132L, 12% tinham uma mutação R132G, 1,6% tinham uma mutação R132S e 1,1% tinham uma mutação R132H.

A medida do parâmetro primário de avaliação de eficácia foi sobrevivência livre de progressão (PFS), determinado pelo *Independent Radiology Center* (IRC), de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1, que foi definido como o tempo desde a aleatorização até à progressão da doença ou morte devido a qualquer causa.

A sobrevivência global (OS) foi um parâmetro secundário de avaliação de eficácia. Conforme permitido no protocolo, uma grande proporção (70,5%) dos doentes no braço do placebo passou a receber Tibsovo após a progressão radiográfica da doença, conforme avaliação do Investigador.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados de eficácia em doentes com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado

Parâmetro de avaliação	**Ivosidenib (500 mg por dia)**	**Placebo**
Sobrevivência livre de progressão (PFS) por Avaliação do IRC	**N=124**	**N=61**
Eventos, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progressão da Doença	64 (52)	44 (72)
Morte	12 (10)	6 (10)
PFS mediana, meses (IC 95%)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Taxa de risco (IC 95%)[1]	0,37 (0,25; 0,54)	
Valor de p[2]	<0,0001	
Taxa de PFS (%)[3]		
6 meses	32,0	NE
12 meses	21,9	NE
	Ivosidenib (500 mg por dia)	**Placebo**
Sobrevivência global[4]	**N=126**	**N=61**
Mortes, n (%)	100 (79)	50 (82)
OS mediana (meses, IC 95%)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Taxa de risco (IC 95%)[1]	0,79 (0,56; 1,12)	
Valor de p[2]	0,093	

IRC: *Independent Radiology Center*; IC: Intervalo de Confiança; NE = não estimável.

[1] A taxa de risco é calculada a partir do modelo de regressão de Cox estratificado. O fator de estratificação é o número de linhas de terapêuticas anteriores na aleatorização.

[2] O valor de p é calculado a partir do teste Log-Rank, unilateral, estratificado, sem ajuste para *crossover*. O fator de estratificação é o número de linhas de terapêuticas anteriores na aleatorização.

[3] Com base na estimativa de Kaplan-Meier. Nenhum doente aleatorizado para placebo alcançou PFS aos 6 meses ou mais.

[4] Os resultados da OS baseiam-se na análise final da OS (com base em 150 mortes; data de corte de dados: 31 de maio de 2020), que ocorreu 16 meses após a análise final da PFS (data de corte de dados: 31 de janeiro de 2019).

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (PFS) pelo IRC

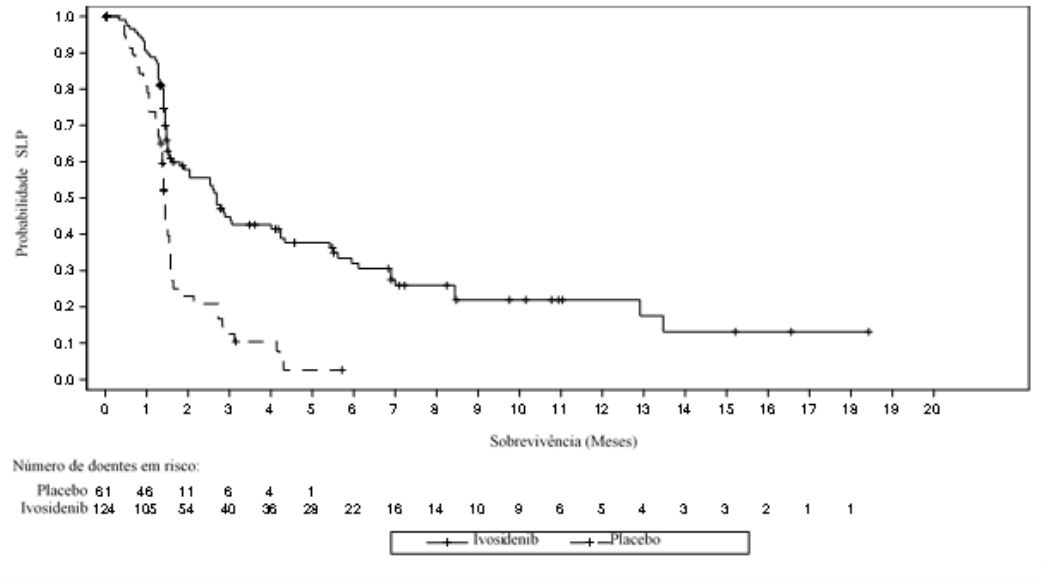
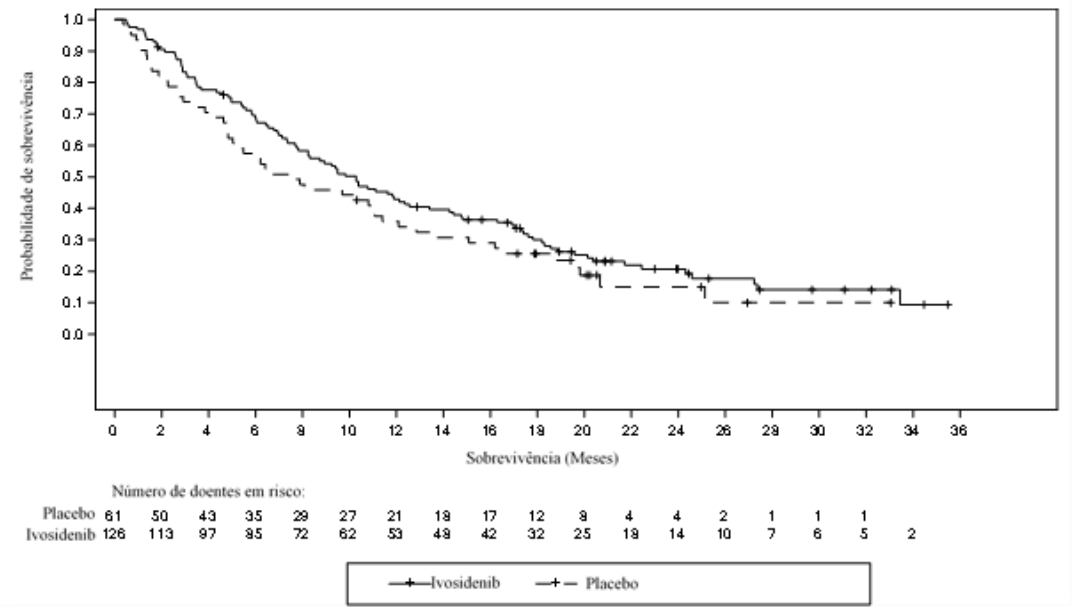


Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevivência global



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tibsovo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da leucemia mieloide aguda, e no tratamento de todas as condições incluídas na categoria de neoplasias malignas (exceto tumores do sistema nervoso central, neoplasias hematopoiéticas ou do tecido linfoide) e no tratamento de neoplasias malignas do sistema nervoso central.
(ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Um total de 10 estudos clínicos contribuiu para a caracterização da farmacologia clínica de ivosidenib. Cinco estudos foram realizados em indivíduos saudáveis e 3 estudos foram realizados em doentes com neoplasias malignas avançadas, incluindo 2 estudos em doentes com colangiocarcinoma. Dois estudos

foram realizados em doentes com LMA recém-diagnosticada, a receber ivosidenib em combinação com azacitidina. Os parâmetros de avaliação farmacocinéticos foram analisados no plasma e na urina. Os parâmetros de avaliação farmacodinâmicos foram analisados no plasma, na urina, na biópsia tumoral e na medula óssea (apenas para estudos em doentes com neoplasias malignas avançadas). A farmacocinética em estado estacionário de 500 mg de ivosidenib foi comparável entre doentes com LMA recém-diagnosticada e colangiocarcinoma.

Absorção

Após uma dose oral única de 500 mg, a mediana de tempo até C_{max} (T_{max}) foi de aproximadamente 2 horas em doentes recém-diagnosticados com LMA tratados com uma combinação de ivosidenib e azacitidina e em doentes com colangiocarcinoma.

Em doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com uma combinação de ivosidenib (dose diária de 500 mg) e azacitidina, a C_{max} média em estado estacionário foi de 6145 ng/ml (CV%: 34) e a AUC média, em estado estacionário, foi de 106326 ng·hr/ml (CV%: 41).

Em doentes com colangiocarcinoma, a C_{max} média foi de 4060 ng/ml (CV%: 45), após uma dose única de 500 mg e 4799 ng/ml (CV%: 33) em estado estacionário, para 500 mg por dia. A AUC foi de 86382 ng·hr/ml (CV%: 34).

As taxas de acumulação foram de aproximadamente 1,6 para AUC e 1,2 para C_{max}, em doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com uma combinação de ivosidenib e azacitidina; e aproximadamente 1,5 para AUC e 1,2 para C_{max}, em doentes com colangiocarcinoma, quando ivosidenib foi administrado a 500 mg por dia, durante um mês. Os níveis plasmáticos em estado estacionário foram atingidos num intervalo de 14 dias da administração de uma vez por dia.

Foram observados aumentos significativos na C_{max} de ivosidenib (de aproximadamente 98%; IC 90%: 79, 119) e AUC_{inf} (de aproximadamente 25%) após a administração de uma dose única, com uma refeição rica em gordura (aproximadamente 900 a 1000 calorias, 56% a 60% de gordura), em indivíduos saudáveis (ver secção 4.2).

Distribuição

Com base numa análise farmacocinética da população, o volume médio de distribuição aparente de ivosidenib, em estado estacionário (Vc/F), é de 3,20 L/kg (CV%: 47,8) em doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com uma combinação de ivosidenib e azacitidina; e 2,97 L/kg (CV%: 25,9) em doentes com colangiocarcinoma, tratados com ivosidenib em monoterapia.

Biotransformação

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

O ivosidenib induz o CYP3A4 (incluindo o seu próprio metabolismo), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e pode induzir o CYP2C19 e UGT. Portanto, pode diminuir a exposição sistémica aos substratos destas enzimas (ver secções 4.4, 4.5 e 4.6).

O ivosidenib inibe a gp-P *in vitro* e tem potencial para induzir a gp-P. Portanto, pode alterar a exposição sistémica a substâncias ativas que são predominantemente transportadas pela gp-P (ver secções 4.3 e 4.5).

Dados *in vitro* sugerem que o ivosidenib tem potencial para inibir o OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 em concentrações clinicamente relevantes e pode, portanto, aumentar a exposição sistémica aos substratos OAT3, OATP1B1 ou OATP1B3 (ver secção 4.5).

Eliminação

Em doentes com LMA recém-diagnosticada, tratados com uma combinação de ivosidenib e azacitidina, a depuração média aparente de ivosidenib em estado estacionário foi de 4,6 L/hora (35%), com uma semivida terminal média de 98 horas (42%).

Em doentes com colangiocarcinoma, a depuração média aparente de ivosidenib em estado estacionário foi de 6,1 L/hora (31%), com uma semivida terminal média de 129 horas (102%).

Em indivíduos saudáveis, 77% de uma dose oral única de ivosidenib foi encontrada nas fezes, das quais 67% foi recuperada inalterada. Aproximadamente 17% de uma dose oral única de ivosidenib foi encontrada na urina, da qual 10% foi recuperada inalterada.

Linearidade/não linearidade

A AUC e C_{max} de ivosidenib apresentaram um aumento inferior ao valor proporcional à dose, de 200 mg a 1200 mg, uma vez por dia (0,4 a 2,4 vezes a dose recomendada).

Populações especiais

Idosos

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenib em doentes idosos até aos 84 anos. A farmacocinética de ivosidenib em doentes com 85 anos de idade ou mais é desconhecida. (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenib em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2). A farmacocinética de ivosidenib em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) ou compromisso renal que requer diálise é desconhecida (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Utilizando a classificação NCI, não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenib em doentes com compromisso hepático ligeiro. A farmacocinética de ivosidenib em doentes com compromisso hepático moderado e grave é desconhecida em doentes com LMA recém-diagnosticada e com colangiocarcinoma (ver secção 4.2). Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático estratificados de acordo com a classificação de Child-Pugh.

Outros

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de ivosidenib face ao género, raça, peso corporal ou estado de desempenho ECOG.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança

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

Toxicidade de dose repetida

Em estudos animais com exposições clinicamente relevantes, ivosidenib induziu anomalias hematológicas (hipocelularidade da medula óssea, depleção linfoide, diminuição da massa de eritrócitos juntamente com hematopoiese extramedular no baço), toxicidade gastrointestinal, alterações da tiroide (hipertrofia/hiperplasia de células foliculares em ratos), toxicidade hepática (transaminases elevadas, peso aumentado, hipertrofia e necrose hepatocelular em ratos e hipertrofia hepatocelular associada a um aumento do peso do fígado em macacos) e alterações renais (vacuolização tubular e necrose em ratos).
Os efeitos tóxicos observados no sistema hematológico, sistema GI e rim foram reversíveis, enquanto os efeitos tóxicos observados no fígado, baço e tiroide ainda eram observáveis no final do período de recuperação.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O ivosidenib não foi mutagénico ou clastogénico em ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* convencionais.
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ivosidenib.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

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

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, ocorreu baixo peso fetal e atraso na ossificação esquelética na ausência de toxicidade materna. Em coelhos, observou-se toxicidade materna, abortos espontâneos, baixo peso fetal, aumento da perda pós-implantação, atraso na ossificação esquelética e variação no desenvolvimento visceral (baço pequeno). Estudos em animais indicam que o ivosidenib atravessa a placenta e é encontrado no plasma fetal. Em ratos e coelhos, os níveis isentos de efeitos indesejáveis para o desenvolvimento embriofetal foram 0,4 vezes e 1,4 vezes a exposição clínica (com base na AUC), respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Succinato de acetato de hipromelose
Sílica coloidal, anidra
Estearato de magnésio
Laurilsulfato de sódio (E487)

Revestimento por película

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Laca de alumínio de indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com fecho resistente à abertura por crianças, de polipropileno (PP), e com uma película de revestimento de polietileno (PE) selada pelo calor. Cada frasco contém 60 comprimidos revestidos por película e um exsicante de sílica gel num recipiente de HDPE.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1728/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tibsovo em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de acordar com a Autoridade Competente Nacional quanto ao conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional destina-se a doentes com LMA a quem foi prescrito Tibsovo, para fornecer informações adicionais relativamente ao risco importante identificado de síndrome de diferenciação.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Tibsovo é comercializado, a todos os doentes que venham a utilizar Tibsovo lhes sejam disponibilizados os seguintes materiais educacionais:

O conjunto de informações para o doente
- Folheto informativo
- Cartão de alerta do doente:
    - Informação para os doentes com LMA de que o tratamento com Tibsovo pode causar síndrome de diferenciação.
    - Descrição dos sinais ou sintomas da preocupação de segurança e quando procurar assistência médica, se houver suspeita de síndrome de diferenciação.
    - Uma mensagem de alerta de que o doente está a usar Tibsovo, para os profissionais de saúde que tratam o doente a qualquer momento, incluindo em condições de emergência.
    - Detalhes de contacto do médico responsável pela prescrição de Tibsovo.
    - Necessidade de ter sempre consigo o cartão e apresentá-lo a qualquer profissional de saúde.

O cartão de alerta do paciente será incluído na embalagem e o conteúdo será acordado como parte da rotulagem (Anexo III).