

拓舒沃® 膜衣錠 250毫克

TIBSOVO® film-coated tablets 250mg

衛部藥輸字 第 028815 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-09-02

版次 2

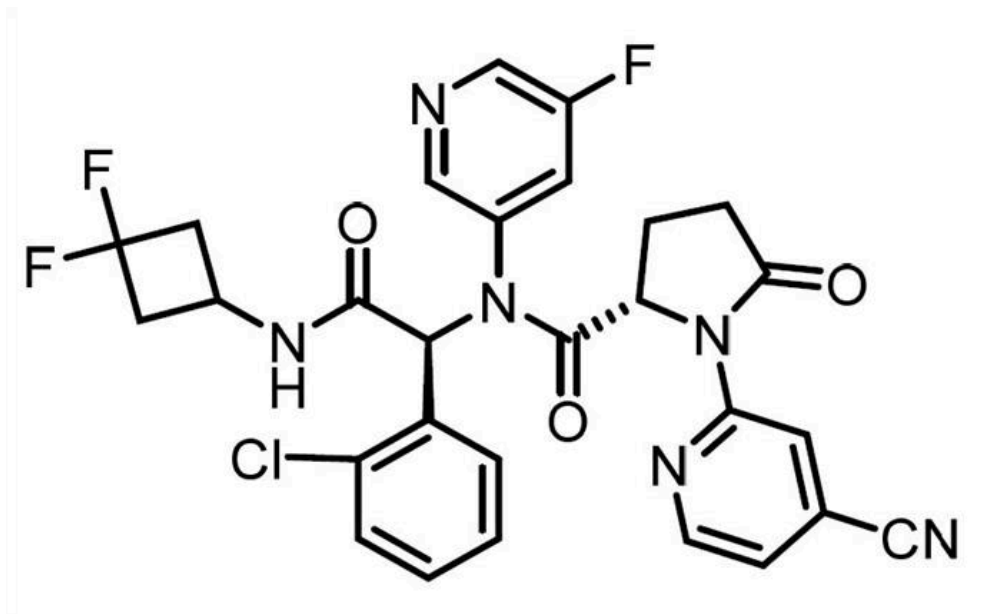
特殊警語：分化症候群 (Differentiation Syndrome)

使用TIBSOVO的病人曾出現分化症候群症狀，若未接受治療可能致死。分化症候群症狀可包括發燒、呼吸困難、低血氧、肺浸潤、肋膜或心包膜積水、體重迅速增加或周邊水腫、低血壓，及肝、腎或多重器官功能不全。如果懷疑發生分化症候群，請使用皮質類固醇治療並監測血液動力學，直到症狀緩解 [請見警語及注意事項 (5.1.1) 和副作用/不良反應 (8.2)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

TIBSOVO (ivosidenib) 為異檸檬酸脫氫酶-1 (isocitrate dehydrogenase-1, IDH1) 抑制劑，化學式為(2S)-N-[(1S)-1-(2-chlorophenyl)-2-[(3,3-difluorocyclobutyl)-amino]-2-oxoethyl]-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide，化學結構為：



實驗式為 $C_{28}H_{22}ClF_3N_6O_3$ ，分子量為583.0 g/mol。Ivosidenib幾乎不溶於pH 1.2與7.4之間的水溶液。TIBSOVO (ivosidenib) 為口服含250 mg ivosidenib的膜衣錠。

1.2 賦形劑

每錠含有下列非活性成分：膠體二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、硬脂酸鎂、微晶纖維素，及硫酸月桂酯鈉。膜衣含有食用藍色2號色素、羥丙基甲基纖維素、單水乳糖、二氧化鈦，以及三乙酸甘油酯。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

250 mg藍色橢圓形膜衣錠，藥錠一面凹刻「IVO」字樣，另一面凹刻「250」字樣。

2 適應症

TIBSOVO適用於以下適應症：

2.1. 新診斷急性骨髓性白血病 (Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia)

與azacitidine併用或作為單一療法，用於治療75歲以上或因共病症而無法接受高強度化學治療，帶有IDH1易感變異 (*susceptible IDH1 mutation*)之成人新診斷急性骨髓性白血病 (AML) [請見用法及用量 (3.1.2)、藥理特性 (10.1) 與臨床試驗資料(12.2)]。

2.2. 復發性或難治性急性骨髓性白血病 (Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia)

帶有IDH1易感變異(*susceptible IDH1 mutation*)之成人復發性或難治性急性骨髓性白血病 (R/R AML) [請見用法及用量 (3.1.2)、藥理特性 (10.1) 與臨床試驗資料(12.1)]。

2.3. 復發性或難治性骨髓增生不良症候群 (Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndromes)

帶有IDH1易感變異 (*susceptible IDH1 mutation*)之成人復發性或難治性骨髓增生不良症候群 (MDS) [請見用法及用量 (3.1.2)、藥理特性 (10.1) 與臨床試驗資料(12.3)]。

2.4. 局部晚期或轉移性膽管癌 (Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma)

適用於先前曾接受過治療，帶有IDH1變異 (IDH1 mutation)之成人局部晚期或轉移性膽管癌 [請見用法及用量 (3.1.2)、藥理特性 (10.1) 與臨床試驗資料(12.4)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 適用病人

篩選病人施用TIBSOVO治療的依據為使用適當的診斷檢測出IDH1變異 [請見臨床試驗資料 (12.1, 12.2, 12.3, 12.4)]。

3.1.2 建議用法用量

TIBSOVO建議劑量是每日一次，口服500 mg，直至發生疾病惡化或出現不可耐受之藥物毒性[請見臨床試驗資料 (12.1, 12.2, 12.3, 12.4)]。未發生疾病惡化或出現不可耐受之藥物毒性的急性骨髓性白血病 (AML)或骨髓增生不良症候群 (MDS)病人，應持續至少6個月使用TIBSOVO治療，以利藥物有足夠時間產生臨床反應。

- TIBSOVO可空腹或與食物併用。
- TIBSOVO切勿搭配高脂餐點服用 [請見警語及注意事項 (5.1.2) 與藥物動力學特性 (11)]。
- 請勿將TIBSOVO藥錠切開、壓碎或咀嚼。

- 口服TIBSOVO錠劑應在每日大約相同時間進行。
- 服藥時若嘔出TIBSOVO，切勿補服一劑，請等到下次預定時間服用下一劑。
- 若漏服一劑TIBSOVO或沒有在預定時間服用，應在下次預定時間至少12小時之前儘快完成服藥，次日可依預定服藥時間服藥。切勿在12小時內服用2劑。

新診斷急性骨髓性白血病Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (合併治療)

每28天為一個療程，從第一週第1天開始，每日一次，口服500 mg

TIBSOVO，於第1至7天併用每日一次靜脈輸注或皮下注射75 mg/m²劑量的azacitidine [請見臨床試驗資料 (12.2)]。請參考azacitidine的仿單以取得其用法用量資訊。

3.1.3 毒性監測與劑量調整

治療開始前檢測心電圖 (ECG)。治療開始後的前3週至少每週監測一次心電圖 (ECG)，而後治療期間每個月至少一次監測心電圖 (ECG) [請見警語及注意事項 (5.1.2)]。若發生任何異常監測結果，即應立刻處置 [請見副作用/不良反應 (8.2)]。

若發生藥物毒性，應中斷給藥或調降劑量。劑量調整指引請見表1。

表1. TIBSOVO劑量調整之建議指引

不良反應	建議之因應
• 分化症候群 (differentiation syndrome) [請見警語及注意事項 (5.1.1)]	• 若懷疑發生分化症候群，至少施予3天之全身性皮質類固醇以及進行血液動力學監測，直到症狀緩解為止。 • 若施予全身性皮質類固醇後，嚴重病徵和 / 或症狀持續不退超過 48 小時，則中斷TIBSOVO治療。 • 若病徵與症狀改善至第2級*或以下，則可重啟TIBSOVO治療。
• 非感染性白血球增多症 (白血球細胞[WBC]計數超過25 x 10⁹/L或WBC總數比基期值增加超過15 x 10⁹/L)	• 依所在醫院的標準醫療，開始hydroxyurea治療，並依臨床需要，進行白血球分離術。 • 只有當白血球增多症改善或緩解後，才可將hydroxyurea逐漸減量。 • 若白血球增多症接受hydroxyurea治療後未改善，

	則中斷TIBSOVO治療，然後在白血球增多緩解後，重新使用TIBSOVO每日500 mg。
QTc間期超過480 msec至500 msec [請見警語及注意事項 (5.1.2) 和交互作用 (7.1)]	- 依臨床需要監測和補充電解質。 - 檢視與調整已知有QTc間期延長作用的併用藥物。 - 中斷TIBSOVO治療。 - QTc間期恢復至480 msec或以下，可重新開始每日一次500 mg TIBSOVO治療。 - QTc間期延長緩解後，至少每週監測ECG一次，維持2週。
QTc間期超過500 msec [請見警語及注意事項 (5.1.2) 和交互作用 (7.1)]	- 依臨床需要監測和補充電解質。 - 檢視與調整已知有QTc間期延長作用的併用藥物。 - 中斷TIBSOVO治療。 - QTc間期恢復至較基期值增加30 msec內，或絕對值480 msec或以下，可用250 mg每日一次的減低劑量，重啟TIBSOVO治療。 - QTc間期延長緩解後，至少每週監測ECG一次，維持2週。 - 若確認QTc間期延長來自其他病因，可考慮將TIBSOVO劑量重新調升至500 mg每日一次。
QTc間期延長並有危及生命的心律不整徵象 / 症狀 [請見警語及注意事項 (5.1.2)]	永久停止使用TIBSOVO。
格林巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome) [請見警語及注意事項 (5.1.3)]	永久停止使用TIBSOVO。
其他第3級*的不良反應	做為單一療法用於急性骨髓性白血病 (AML)或骨髓增生不良症候群 (MDS) 中斷TIBSOVO，直到毒性緩解至第2級*或以下。

	• 以250 mg每日一次重啟 TIBSOVO；若毒性降至第1級*或以下，可調高至500 mg每日一次。 • 若再度出現第3級*以上毒性，則停用TIBSOVO。 用於膽管癌或與azacitidine併用治療急性骨髓性白血病 • 中斷TIBSOVO，直到毒性緩解至第1級*或以下或基值，然後重啟TIBSOVO每日 500 mg（第3級毒性）或每日250 mg（第4級毒性）。 • 如果再度出現第3級毒性（第二次），將 TIBSOVO 劑量減少至每日 250 mg，直到毒性緩解，然後恢復每天 500 mg。 • 如果再度出現第3級毒性（第三次），或再度出現第4級毒性，則停用 TIBSOVO。
--	---

*第1級為輕度、第2級為中度、第3級為重度、第4級則為危及生命。根據常見毒性標準 (CTCAE) 4.03版進行分級。

急性骨髓性白血病 (AML)或骨髓增生不良症候群 (MDS) 病人

在開始服用 TIBSOVO 之前，評估血球計數檢查 (blood counts)和血液化學檢查 (blood chemistries)，第一個月至少每週一次，第二個月每隔一週一次，治療期間每月一次。

在治療的第一個月每週監測血肌酸磷化酶 (blood creatine phosphokinase)。

3.1.4 搭配強效CYP3A4抑制劑使用之劑量調整

若必須併用強效CYP3A4抑制劑，將TIBSOVO劑量調降至250 mg每日一次。若停用強效抑制劑，則將TIBSOVO劑量調高（在強效CYP3A4抑制劑已經過至少5個半衰期之後）至建議劑量500 mg每日一次。

3.2 調製方式

無。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 併有重度腎功能或重度肝功能不全之病人

尚未針對重度腎功能不全或重度肝功能不全的病人進行TIBSOVO治療的研究。重度腎功能不全或重度肝功能不全的病人在開始進行TIBSOVO治療之

前，應先衡量TIBSOVO治療的風險與可能益處[請參見特殊族群注意事項(6.6, 6.7)]。

4 禁忌

- 對TIBSOVO的活性成分或任何列於 1.2賦形劑段落中之賦形劑過敏者。
- 先天性長QT症候群者。
- QT/QTc間期> 500 msec者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 分化症候群於急性骨髓性白血病 (AML)或骨髓增生不良症候群 (MDS) 的病人

分化症候群與骨髓細胞快速增生和分化有關，可能危及生命，甚至致死。使用TIBSOVO病人中分化症候群的症狀包括非感染性白血球增多症、周邊水腫、發燒、呼吸困難、肋膜積水、低血壓、低血氧、肺水腫、間質性肺炎、心包膜積水、皮疹、體液過多、腫瘤溶解症候群，以及肌酸酐升高。

在合併治療的臨床試驗AG120-C-009中，新診斷AML的病人使用TIBSOVO加上azacitidine治療後，有15% (11/71) 出現分化症候群[請見不良反應(8.2)]。在接受TIBSOVO加上azacitidine治療後出現分化症候群的11名新診斷AML病人中，有8名(73%)恢復。分化症候群最早在治療開始後3天和治療第一個月內發生。

在單一療法臨床試驗AG120-C-001中，使用TIBSOVO治療的25% (7/28) 新診斷AML病人和19% (34/179) 復發或難治性AML病人出現分化症候群[請見不良反應(8.2)]。在7名新診斷AML出現分化症候群的病人中，6名(86%)病人康復。出現分化症候群的34名復發性或難治性AML病人當中，經治療後或TIBSOVO劑量中斷後，有27名(79%)病人恢復。

分化症候群最早可發生在TIBSOVO開始治療後第1天，最多至3個月，可以同時併有或沒有白血球增多症。

在單一療法臨床試驗AG120-C-001中，使用TIBSOVO治療的復發或難治性MDS病人，有11% (2/19)出現分化症候群[請見不良反應(8.2)]。這2例出現分化症候群的病人在治療後或TIBSOVO停藥後恢復。分化症候群最早可發生在TIBSOVO開始治療後第1天，最多至3個月，可以同時併有或沒有白血球增多症。

若懷疑發生分化症候群，應每12小時靜脈注射dexamethasone 10 mg (或其他等效劑量之口服或靜脈注射皮質類固醇)，並監測血液動力學直到情況改善為止[請見用法及用量(3.1.3)]。若併有非感染性白血球增多症，應依臨床需要，施予hydroxyurea或進行白血球分離術。皮質類固醇應至少使用3天，在症狀緩解後，可逐步減量皮質類

固醇及hydroxyurea。過早停用皮質類固醇和／或hydroxyurea治療，分化症候群的症狀可能會再發。若使用皮質類固醇後，嚴重病徵和／或症狀持續超過48小時，則中斷TIBSOVO，直到病徵與症狀減輕至非嚴重程度為止 [請見用法及用量 (3.1.3)]。

5.1.2 QTc間期延長

接受TIBSOVO治療的病人可能出現QT (QTc) 間期延長 [請見藥理特性 (10.2)] 及心室心律不整。

在合併治療臨床試驗 (AG120-C-009) 中，使用TIBSOVO加上azacitidine治療的71名新診斷 AML 病人，有10 名 (14%) 出現heart-rate corrected QT interval (使用Fridericia's method) (QTcF) 大於500 msec，69名中有15名 (22%)較基期值QTcF 增加超過60 msec [請見不良反應(8.2)]。此臨床試驗排除了QTcF $\geq$ 470 msec或其他增加QT間期延長或心律不整事件風險因素的病人 (例如NYHA III或IV級充血性心臟衰竭、低血鉀、長QT間期症候群家族史)。單一療法臨床試驗 (AG120-C-001) 中接受TIBSOVO治療的265名患有血液惡性腫瘤之病人中 (包含AML及MDS的病人)，有9%發生QTc間期超過500 msec，以及14%的QTc期間較基期值增加超過60 msec。有一名病人發生可歸因於TIBSOVO的心室顫動。此臨床試驗排除基期QTc達450 msec以上者 (除非因先前既有的束支傳導阻滯(bundle branch block)而使QTc達450 msec以上)、有長QT間期症候群病史者，或心血管疾病控制不佳，或嚴重心血管疾病者。

在臨床試驗 (AG120-C-005) 中，接受TIBSOVO治療的123名膽管癌病人，有2%發生QTc間期超過500 msec，以及5%的病人QTc較基期值增加超過60 msec [請見不良反應 (8.2)]。此臨床試驗排除heart-rate corrected QT interval (使用Fridericia's formula) (QTcF) $\geq$ 450 msec或其他會導致QT間期延長或心律不整事件風險增加因素的病人 (例如心臟衰竭、低血鉀、長QT間期症候群的家族史)。

TIBSOVO併用已知會延長QTc間期的藥物 (例如抗心律不整藥物、fluoroquinolone類藥物、triazole類抗黴菌藥物、5-HT₃受體拮抗劑) 及CYP3A4抑制劑，會增加QTc間期延長的風險 [請見交互作用 (7.1)、藥理特性 (10.2)]。請監測心電圖 (ECG) 與電解質 [請見用法及用量 (3.1.3)]。

對於充血性心衰竭、電解質異常，或服用已知會延長QTc間期的藥物者，可能需要增加監測頻率。

若QTc期間超過480 msec但小於500 msec，則中斷TIBSOVO。若QTc期間超過500 msec，則先中斷TIBSOVO之後再減量使用。若病人發生QTc間期延長並有危及生命的心律不整病徵或症狀，則永久停止使用TIBSOVO [請見用法及用量 (3.1.3)]。

5.1.3 格林巴利症候群 (Guillain-Barre Syndrome)

使用TIBSOVO治療的病人可能會出現格林巴利症候群。臨床試驗（AG120-C-001）中，小於0.8%（2/265）接受TIBSOVO治療的病人發生格林巴利症候群。對於接受TIBSOVO治療之病人，應監測是否有新出現的運動和／或感覺神經病變造成的病徵或症狀，例如單側或雙側無力、感覺改變、麻刺感或呼吸困難。病人若診斷有格林巴利症候群，應永久停止使用TIBSOVO[請見用法及用量（3.1.3）]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物胚胎胎兒毒性研究，TIBSOVO用於懷孕婦女可能造成胎兒傷害。目前並無TIBSOVO用於孕婦之資料，故無法得知胎兒重大出生缺陷及流產與TIBSOVO之藥物關聯風險。動物胚胎胎兒毒性試驗顯示，懷孕大鼠和兔子在胎兒器官形成期餵食ivosidenib，當ivosidenib口服劑量相當於人體建議劑量所達到之穩定狀態暴露量的2倍起，就有胚胎胎兒死亡及生長變異的關聯性（請見資料數據）。若病人在懷孕期間使用本藥，或是服用TIBSOVO期間懷孕，應告知病人TIBSOVO對胎兒的可能風險。

目前未明TIBSOVO適用族群中，胎兒重大出生缺陷與流產之基本風險。一般而言，不論母體健康狀況或使用藥物種類，皆可能發生懷孕不良後果。

資料數據

動物資料

懷孕大鼠在胎兒器官形成期間（懷孕期6-17天）接受ivosidenib 500 mg/kg/day，可能造成不良胚胎胎兒效應，包括胎兒體重較輕及骨骼變異。這類效應發生於大鼠所用劑量約相當於人體建議劑量每日500mg暴露量的2倍時。懷孕兔子在胎兒器官形成期間（懷孕期7-20天）接受ivosidenib 180 mg/kg/day（約為人體建議劑量每日500 mg暴露量的3.9倍），即可能造成母體毒性，並導致自然流產及胎兒體重減輕、骨骼變異，及內臟變異。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無人類乳汁中存有ivosidenib或其代謝物、對哺乳孩童影響，或對乳汁分泌影響的研究資料。由於多種藥物可以分泌至人類乳汁，且對哺乳孩童具有潛在的不良反應風險，建議婦女接受TIBSOVO治療期間及最後一劑用藥後至少1個月內不要哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

女性

建議有生殖潛力的女性病人，在TIBSOVO治療期間及最後一劑用藥後至少1個月內應使用有效的避孕措施。TIBSOVO可能降低荷爾蒙避孕藥的濃度，因此建議應併用屏障避孕方法。

男性

建議女性伴侶具有生殖潛力的男性病人，於TIBSOVO治療期間及最後一劑用藥後至少1個月內應使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

目前尚未確立TIBSOVO使用於兒童病人的安全性與療效。

6.5 老年人

在AML和MDS臨床試驗中接受TIBSOVO治療的304名病人中，75%為65歲以上，35%為75歲以上。

在臨床試驗AG120-C-005中，接受TIBSOVO治療的124名膽管癌病人中，37%為65歲以上，11%為75歲以上。

年滿65歲以上的病人與年紀較輕病人之間，並未觀察到療效或安全性有整體差異。

6.6 肝功能不全

輕度或中度（Child-Pugh A或B級）肝功能不全的病人，建議不必調整起始劑量 [請見藥物動力學特性 (11)]。重度肝功能不全（Child-Pugh C級）病人使用ivosidenib的藥物動力學與安全性尚未明瞭。重度肝功能不全的病人在開始接受TIBSOVO治療之前，應先衡量TIBSOVO治療的風險與可能益處。

6.7 腎功能不全

輕度或中度腎功能不全（ $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, MDRD）的病人，建議不必調整起始劑量。重度腎功能不全（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, MDRD）或需血液透析的病人使用ivosidenib的藥物動力學與安全性尚未明瞭 [請見藥物動力學特性 (11)]。重度腎功能不全或是需血液透析的病人在開始接受TIBSOVO治療之前，應先衡量TIBSOVO治療的風險與可能益處。

7 交互作用

7.1 其他藥物對Ivosidenib的影響

強效或中效CYP3A4抑制劑	
臨床影響	• TIBSOVO併用強效或中效CYP3A4抑制劑會升高ivosidenib的血漿濃度 [請見藥物動力學特性 (11)]。 • Ivosidenib血漿濃度升高會增加QTc間期延長的風險 [請見警語及注意事項 (5.1.2)]。
預防或處置	• TIBSOVO治療期間應考慮替代療法，使用非強效或中效CYP3A4抑制劑。

	• 若無法避免併用強效CYP3A4抑制劑，應將TIBSOVO劑量調降至250 mg每日一次 [請見用法及用量 (3.1.3)]。 • 監測病人，注意QTc間期延長的風險是否增加[請見警語及注意事項 (5.1.2)]。
強效CYP3A4誘導劑	
臨床影響	• TIBSOVO併用強效CYP3A4誘導劑會降低ivosidenib的血漿濃度 [請見藥物動力學特性 (11)]。
預防或處置	• 避免強效CYP3A4誘導劑與TIBSOVO併用。
QTc延長藥物	
臨床影響	• TIBSOVO與使QTc延長之藥物併用，會增加QTc間期延長的風險 [請見警語及注意事項 (5.1.2)]。
預防或處置	• 避免使QTc延長之藥物與TIBSOVO併用，或使用替代療法。 • 若無法避免併用QTc延長藥物，則監測病人，注意QTc間期延長的風險是否增加[請見警語及注意事項 (5.1.2)]。

7.2 Ivosidenib對其他藥物的影響

Ivosidenib會誘發CYP3A4亦可能會誘發CYP2C9。合併用藥會使CYP3A4易感性受質類的藥物血中濃度降低，亦可能使CYP2C9易感性受質類的藥物血中濃度下降 [請見藥物動力學特性 (11)]。TIBSOVO治療期間，應使用非CYP3A4與CYP2C9易感性受質類的替代藥物。

若無法避免TIBSOVO併用CYP3A4或CYP2C9易感性受質類的藥物，應監測病人，注意藥物療效是否減少。

TIBSOVO不可與抗真菌藥 (anti-fungal agents) (CYP3A4受質) 併用，併用會使抗黴菌療效減少。併用TIBSOVO可能降低荷爾蒙避孕藥的濃度，對於正接受TIBSOVO治療的病人，應考慮替代避孕方法。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應記載於仿單他處：

- 分化症候群[請見警語及注意事項 (5.1.1)]
- QTc間期延長[請見警語及注意事項 (5.1.2)]
- 格林巴利症候群[請見警語及注意事項 (5.1.3)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在相當歧異的條件下進行，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，並不能直接與其他藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中觀察到的不良反應發生率。

急性骨髓性白血病 (Acute Myeloid Leukemia)

在AML 中，安全性族群代表臨床試驗AG120-C-009 (N=71) 和AG120-C-001

(N=213) 中病人每日使用TIBSOVO 500 mg，與azacitidine併用的暴露量或作為單一療法的暴露量 [請見臨床試驗 (12.1和12.2)]。在此安全性族群中，最常見的不良反應包括檢驗值異常 (任一試驗中 $\geq 25\%$)，如白血球降低、腹瀉、血紅素降低、血小板降低、血糖升高、疲倦、鹼性磷酸酶增加、水腫、鉀降低、噁心、嘔吐、磷酸酶降低、食慾下降、鈉降低、白血球增多症、鎂降低、天門冬胺酸轉胺酶增加、關節痛、呼吸困難、尿酸升高、腹痛、肌酸酐升高、黏膜炎、皮疹、心電圖QT間期延長、分化症候群、鈣降低、嗜中性白血球降低、及肌肉痛。

新診斷 AML (Newly Diagnosed AML)

TIBSOVO與Azacitidine併用

在臨床試驗AG120-C-009中，評估TIBSOVO與azacitidine合併治療AML病人的安全性 [請見臨床試驗 (14.1)]。病人至少接受每日TIBSOVO 500 mg (N=71) 或 Placebo (N=73)。在接受TIBSOVO與azacitidine併用的病人中，使用TIBSOVO 的中位數期間是6個月 (範圍0至33個月)。34名 (48%) 病人使用TIBSOVO至少6個月，22名 (31%) 病人使用至少1年。

接受TIBSOVO與azacitidine併用治療的病人，常見嚴重不良反應 ($\geq 5\%$) 包括分化症候群 (8%)。

接受TIBSOVO與azacitidine併用治療的病人中，有 4% 發生致命不良反應，原因是分化症候群 (3%) 及1名腦部缺血。

有 $\geq 2\%$ 病人導致停用TIBSOVO，發生的不良反應是分化症候群 (3%) 和肺栓塞 (3%)。

導致TIBSOVO用藥中斷的最常見 ($> 5\%$) 不良反應是嗜中性白血球降低 (25%)、心電圖 QT 間期延長 (7%) 和血小板降低 (7%)。

導致TIBSOVO調降劑量的不良反應包括心電圖QT間期延長 (8%)、嗜中性白血球減少 (8%) 和血小板降低 (1%)。

臨床試驗AG120-C-009中，觀察到最常見的不良反應和檢驗值異常如表2和表3所示。

表 2：AG120-C-009 中接受TIBSOVO + azacitidine治療的AML病人的不良反應（≥ 10%）與Placebo + azacitidine相比，兩組間差異≥ 2%者

	TIBSOVO +Azacitidine N=71		Placebo + Azacitidine N=73	
身體系統 不良反應	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)
胃腸道異常				
噁心	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)
嘔吐 ¹	29 (41)	0	20 (27)	1 (1)
檢驗數值				
心電圖QT間期 延長	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)
精神異常				
失眠	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0
血液系統和淋巴系統異常				
分化症候群 ²	11 (15)	7 (10)	6 (8)	6 (8)
白血球增多症 ³	9 (13)	0	1 (1)	0
血管異常				
血腫 ⁴	11 (15)	0	3 (4)	0
高血壓 ⁵	9 (13)	3 (4)	6 (8)	4 (5)
肌肉骨骼和結締組織異常				
關節痛 ⁶	21 (30)	3 (4)	6 (8)	1 (1)
呼吸、胸腔與縱膈腔異常				
呼吸困難 ⁷	14 (20)	2 (3)	11 (15)	4 (5)
神經系統異常				
頭痛	8 (11)	0	2 (3)	0

1. 集合名詞，包括嘔吐和乾嘔。

2. 分化症候群可伴隨其他較常通報事件，例如四肢水腫、白血球增多症、發燒、呼吸困難、肋膜積水、低血壓、低血氧、肺水腫、肺炎、心包膜積

水、皮疹、體液過多、腫瘤溶解症候群，以及肌酸酐升高。

3. 集合名詞，包括白血球增多症、白血球細胞計數升高
4. 集合名詞，包括血腫、眼血腫、導管部位血腫、口腔黏膜血腫、自發性血腫、施用部位血腫、注射部位血腫、眼窩血腫。
5. 集合名詞，包括血壓升高、原發性高血壓和高血壓。
6. 集合名詞，包括四肢疼痛、關節痛、背痛、肌肉骨骼僵硬、癌症疼痛和頸部疼痛。
7. 集合名詞，包括呼吸困難、運動性呼吸困難、低血氧，以及呼吸衰竭。

表 3：在AG120-C-009中接受 TIBSOVO + Azacitidine的AML病人檢驗值較基期值惡化者(異常^{1、2} ≥ 10%)

	TIBSOVO +Azacitidine N=71		Placebo + Azacitidine N=73	
參數	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)
血液學參數				
白血球減少	46 (65)	39 (55)	47 (64)	42 (58)
血小板減少	41 (58)	30 (42)	52 (71)	42 (58)
血紅素減少	40 (56)	33 (46)	48 (66)	42 (58)
嗜中性球減少	18 (25)	16 (23)	25 (35)	23 (32)
淋巴球升高	17 (24)	1 (1)	7 (10)	1 (1)
化學參數				
血糖升高	40 (56)	9 (13)	34 (47)	8 (11)
磷酸酶下降	29 (41)	7 (10)	25 (34)	9 (12)
天門冬胺酸轉 胺酶升高	26 (37)	0	17 (23)	0
鎂下降	25 (35)	0	19 (26)	0
鹼性磷酸酶升 高	23 (32)	0	21 (29)	0
鉀升高	17 (24)	2 (3)	9 (12)	1 (1)

¹ 檢驗值異常係指新發生的異常或有惡化至少一個級別以上，或基期值未知

² 用於計算百分比的分母是可以評估每個組別中每個參數的CTCAE標準的治療受試者數量。

TIBSOVO單一療法

TIBSOVO的單一藥物治療安全性是基於28名新診斷AML成人每日500 mg的治療經驗[請見臨床試驗(12.1)]。使用TIBSOVO的中位數期間是4.3個月(範圍 0.3 至 40.9 個月)。10 名病人(36%)使用TIBSOVO 至少 6 個月,6 名病人(21%)使用至少 1 年。

常見嚴重不良反應($\geq 5\%$)包括分化症候群(18%)、心電圖QT間期延長(7%)和疲倦(7%)。有1例可逆性後腦病變症候群(PRES)。

導致用藥中斷的最常見不良反應($\geq 10\%$)包括心電圖QT延長(14%)和分化症候群(11%)。兩名(7%)病人因心電圖QT間期延長而需要調降劑量。一名病人因腹瀉及PRES需要永久停藥。

試驗中報告最常見的不良反應如表4所示。

表 4: AG120-C-001中新診斷AML病人中通報 $\geq 10\%$ (任何級別) 或 $\geq 5\%$ (第3級以上) 的不良反應

	TIBSOVO (每日500 mg) N=28	
身體系統 不良反應	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
胃腸道異常		
腹瀉	17 (61)	2 (7)
噁心	10 (36)	2 (7)
腹痛 ¹	8 (29)	1 (4)
便秘	6 (21)	1 (4)
嘔吐	6 (21)	1 (4)
黏膜炎 ²	6 (21)	0
消化不良	3 (11)	0
全身性異常與注射部位問題		
疲倦 ³	14 (50)	4 (14)
水腫 ⁴	12 (43)	0
代謝與營養異常		
食慾降低	11 (39)	1 (4)

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=28	
身體系統 不良反應	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
血液系統與淋巴系統異常		
白血球增多 ⁵	10 (36)	2 (7)
分化症候群 ⁶	7 (25)	3 (11)
肌肉骨骼與結締組織異常		
關節痛 ⁷	9 (32)	1 (4)
肌痛 ⁸	7 (25)	1 (4)
呼吸、胸腔與縱膈腔異常		
呼吸困難 ⁹	8 (29)	1 (4)
咳嗽 ¹⁰	4 (14)	0
檢驗值		
心電圖QT間期延長	6 (21)	3 (11)
體重減輕	3 (11)	0
神經系統異常		
頭暈	6 (21)	0
神經病變 ¹¹	4 (14)	0
頭痛	3 (11)	0
皮膚與皮下組織異常		
搔癢	4 (14)	1 (4)
皮疹 ¹²	4 (14)	1 (4)

1. 集合名詞，包括腹痛、上腹痛、腹部不適，以及腹部壓痛。
2. 集合名詞，包括鵝口瘡、食道疼痛、食道炎、牙齦疼痛、牙齦炎、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽疼痛、直腸痛，以及口腔炎。
3. 集合名詞，包括鵝口瘡、食道疼痛、食道炎、牙齦疼痛、牙齦炎、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽疼痛、直腸痛，以及口腔炎。
4. 集合名詞，包括乏力和疲倦。

5. 集合名詞，包括水腫、臉部水腫、體液過多、液體滯留、血容積過多、周邊水腫和臉部腫脹。
6. 集合名詞，包括白血球增多症、白血球極度增多症，以及白血球細胞計數升高。
7. 分化症候群可伴隨其他較常通報事件，例如四肢水腫、白血球增多症、發燒、呼吸困難、肋膜積水、低血壓、低血氧、肺水腫、肺炎、心包膜積水、皮疹、體液過多、腫瘤溶解症候群，以及肌酸酐升高。集合名詞，包括關節痛、背痛、肌肉骨骼僵硬、頸部疼痛，以及四肢疼痛。
8. 集合名詞，包括肌痛、肌肉無力、肌肉骨骼疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不適，以及肋間肌痛。
9. 集合名詞，包括呼吸困難、呼吸衰竭、低血氧，以及運動性呼吸困難。
10. 集合名詞，包括咳嗽、咳嗽有痰，以及上呼吸道咳嗽症候群。
11. 集合名詞，包括灼熱感、腰骶神經叢病變、周邊神經病變、感覺障礙和周圍運動神經病變。
12. 集合名詞，包括瘡癤樣皮膚炎、皮膚炎、皮疹、斑丘疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹、斑疹、癢疹、全身起疹、丘疹、皮膚剝落，以及皮膚潰瘍

在新診斷的AML病人中選定的基期後檢驗值變化，如表5所示。

表 5：AG120-C-001中新診斷的AML¹病人通報的最常見（≥ 10%）或 ≥ 5%（第3級以上）新發生的或惡化的檢驗值異常

參數	TIBSOVO（每日500 mg） N=28	
	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
血紅素下降	15 (54)	12 (43)
鹼性磷酸酶升高	13 (46)	0
鉀下降	12 (43)	3 (11)
鈉下降	11 (39)	1 (4)
尿酸升高	8 (29)	1 (4)
天門冬胺酸轉胺酶升高	8 (29)	1 (4)
肌酸酐升高	8 (29)	0
鎂下降	7 (25)	0
鈣下降	7 (25)	1 (4)
磷酸下降	6 (21)	2 (7)

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=28	
參數	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
丙胺酸轉胺酶升高	4 (14)	1 (4)

¹ 檢驗值異常係指自基期以來，新發生的異常或有惡化至少一個級別以上，或基期值未知。

復發性或難治性AML

TIBSOVO的單一藥物治療安全性是基於179名成人復發性或難治性AML病人接受每日500 mg的治療經驗[請見臨床試驗資料(12.1)]。使用TIBSOVO的中位數時間是3.9個月(範圍0.1至39.5個月)。65名病人(36%)使用TIBSOVO至少6個月，以及16名病人(9%)使用TIBSOVO至少1年。

嚴重不良反應(≥ 5%)包括分化症候群(10%)、白血球增多症(10%)，及心電圖QT間期延長(7%)。有發生一例漸進性多病灶腦白質病(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)。

導致用藥中斷的最常見不良反應包括心電圖QT延長(7%)、分化症候群(3%)、白血球增多症(3%)，及呼吸困難(3%)。179名病人當中有5位(3%)因不良反應而需要調降劑量。造成劑量調降的不良反應包括心電圖QT延長(1%)、腹瀉(1%)、噁心(1%)、血紅素降低(1%)，及轉氨酶升高(1%)。導致藥物永久停止使用的不良反應包括格林巴利症候群(1%)、皮疹(1%)、口腔炎(1%)，及肌酸酐升高(1%)。

臨床試驗中所通報最常見不良反應如表6所示。

表6：復發性或難治性AML病人中通報 ≥10% (任何級別) 或≥5% (第3級以上) 的不良反應

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=179	
身體系統 不良反應	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
全身性異常與注射部位問題		
疲倦 ¹	69 (39)	6 (3)
水腫 ²	57 (32)	2 (1)
發熱	41 (23)	2 (1)
胸痛 ³	29 (16)	5 (3)

	TIBSOVO（每日 500 mg） N=179	
血液系統與淋巴系統異常		
白血球增多 ⁴	68（38）	15（8）
分化症候群 ⁵	34（19）	23（13）
肌肉骨骼與結締組織異常		
關節痛 ⁶	64（36）	8（4）
肌痛 ⁷	33（18）	1（1）
胃腸道異常		
腹瀉	60（34）	4（2）
噁心	56（31）	1（1）
黏膜炎 ⁸	51（28）	6（3）
便秘	35（20）	1（1）
嘔吐 ⁹	32（18）	2（1）
腹痛 ¹⁰	29（16）	2（1）
呼吸、胸腔與縱膈腔異常		
呼吸困難 ¹¹	59（33）	16（9）
咳嗽 ¹²	40（22）	1（<1）
肋膜積水	23（13）	5（3）
調查		
心電圖QT間期延長	46（26）	18（10）
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ¹³	46（26）	4（2）
代謝與營養異常		
食慾下降	33（18）	3（2）
腫瘤溶解症候群	14（8）	11（6）
神經系統異常		

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=179	
頭痛	28 (16)	0
神經病 ¹⁴	21 (12)	2 (1)
血管異常		
低血壓 ¹⁵	22 (12)	7 (4)

1. 集合名詞，包括乏力和疲倦。
2. 集合名詞，包括周邊水腫、水腫、體液過多、體液滯留，以及臉部水腫。
3. 集合名詞，包括心絞痛、胸痛、胸口不適，以及非心因性胸痛。
4. 集合名詞，包括白血球增多症、白血球極度增多症，以及白血球細胞計數升高。
5. 分化症候群可伴隨其他較常通報事件，例如四肢水腫、白血球增多症、發燒、呼吸困難、肋膜積水、低血壓、低血氧、肺水腫、肺炎、心包膜積水、皮疹、體液過多、腫瘤溶解症候群，以及肌酸酐升高。
6. 集合名詞，包括關節痛、背痛、肌肉骨骼僵硬、頸部疼痛，以及四肢疼痛。
7. 集合名詞，包括肌痛、肌肉無力、肌肉骨骼疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不適，以及肋間肌痛。
8. 集合名詞，包括鵝口瘡、食道疼痛、食道炎、牙齦疼痛、牙齦炎、口腔潰瘍、黏膜發炎、口腔疼痛、口咽疼痛、直腸痛，以及口腔炎。
9. 集合名詞，包括嘔吐和乾嘔。
10. 集合名詞，包括腹痛、上腹痛、腹部不適，以及腹部壓痛。
11. 集合名詞，包括呼吸困難、呼吸衰竭、低血氧，以及運動性呼吸困難。
12. 集合名詞，包括咳嗽、咳嗽有痰，以及上呼吸道咳嗽症候群。
13. 集合名詞，包括瘡瘡樣皮膚炎、皮膚炎、皮疹、斑丘疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹、斑疹、癢疹、全身起疹、丘疹、皮膚剝落，以及皮膚潰瘍。
14. 集合名詞，包括運動失調、灼熱感、步態障礙、格林巴利症候群、周邊神經病變、麻刺感、周邊感覺神經病變、周邊運動神經病變，以及感覺障礙。
15. 集合名詞，包括低血壓和姿勢性低血壓。

在復發性或難治性AML病人中選定的基期後檢驗值變化，如表7所示。

表7：復發性或難治性AML病人最常見（≥10%）或≥5%（第3級以上）新發生的或惡化的檢驗值異常¹

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=179
--	------------------------------

參數	所有級別 n (%)	第3級或以上 n (%)
血紅素下降	108 (60)	83 (46)
鈉下降	69 (39)	8 (4)
鎂下降	68 (38)	0
尿酸升高	57 (32)	11 (6)
鉀下降	55 (31)	11 (6)
鹼性磷酸酶升高	49 (27)	1 (1)
天門冬胺酸轉胺酶 升高	49 (27)	1 (1)
磷酸下降	45 (25)	15 (8)
肌酸酐升高	42 (23)	2 (1)
丙胺酸轉胺酶升高	26 (15)	2 (1)
膽紅素升高	28 (16)	1 (1)

¹檢驗值異常係指自基期以來，或基期值未知，新發生的異常或有惡化至少一個級別以上。

復發性或難治性MDS

在 AG120-C-001中TIBSOVO的安全性評估是基於19名復發性或難治性MDS成人接受每日500 mg的治療經驗 [請見臨床試驗(14.3)]。使用TIBSOVO 的中位數期間是9.3個月（範圍3.3至78.8個月）。14名病人（74%）使用TIBSOVO 至少6個月和8名病人（42%）使用至少1 年。

嚴重不良反應（≥ 5%）包括分化症候群（11%）、疲倦（5%）和皮疹（5%）。

5% 的病人因疲勞的不良反應導致永久停用 TIBSOVO。

16% 的病人發生導致TIBSOVO用藥中斷的不良反應。導致≥5%的病人需要中斷用藥的不良反應為分化症候群、白血球增多和皮疹。

16% 的病人因不良反應而調降TIBSOVO劑量。導致≥5%的病人需要調降劑量的不良反應包括分化症候群、疲倦和皮疹。

最常見的不良反應（≥25%），包括檢驗值異常，為肌酸酐升高、血紅素降低、關節痛、白蛋白降低、天門冬胺酸轉胺酶升高、疲倦、腹瀉、咳嗽、鈉降低、黏膜發炎、食慾下降、肌肉痛、磷酸鹽降低、搔癢和皮疹。

AG120-C-001的不良反應，如表8所示。

表8：AG120-C-001中復發或難治性MDS病人的不良反應 ≥10%者

	TIBSOVO (每日500) N=19	
身體系統 不良反應	所有級別 n (%)	第3級或第4級 n (%)
肌肉骨骼與結締組織異常		
關節痛 ¹	42	16
肌痛 ²	26	0
全身性異常與注射部位問題		
疲倦 ³	37	11
呼吸、胸腔與縱膈腔異常		
咳嗽	32	0
呼吸困難 ⁴	21	0
胃腸道異常		
腹瀉	32	0
黏膜炎 ⁵	26	5
便秘	16	0
噁心	16	0
皮膚與皮下組織異常		
搔癢症	26	0
皮疹 ⁶	26	0
代謝與營養異常		
食慾下降	26	0
血液系統與淋巴系統異常		
白血球增多 ⁷	16	5
分化綜合症	11	0
神經系統異常		
頭痛	16	0
血管異常		

	TIBSOVO (每日500) N=19	
高血壓	16	16
檢驗值		
心電圖QT間期延長	11	0

1. 集合名詞，包括關節痛、背痛、四肢疼痛、側腹部痛、關節腫脹、頸部疼痛。
2. 集合名詞，包括肌痛、肌肉痙攣、肌肉不適和肌肉骨骼胸痛。
3. 集合名詞，包括疲倦和無力。
4. 集合名詞，包括呼吸困難和運動性呼吸困難。
5. 集合名詞，包括口咽疼痛、牙齦炎、口腔潰瘍、口腔炎。
6. 集合名詞，包括皮疹、導管部位紅斑和蕁麻疹。
7. 集合名詞，包括白血球增多症、白血球極度增多症，以及白血球細胞計數升高。

AG120-C-001 的檢驗值異常，如表9所示。

表 9：AG120-C-001中復發性或難治性MDS病人檢驗值較基期惡化者(異常 ≥ 15%)

	TIBSOVO ¹ N=19	
檢驗值異常	所有級別 n (%)	第3級或第4級 n (%)
肌酸酐升高	95	5
血紅下降	42	32
白蛋白下降	37	0
天門冬胺酸轉胺酶升高	37	5
鈉下降	32	5
磷酸鹽下降	26	5
丙胺酸轉胺酶升高	21	5
膽紅素升高	21	0
鎂下降	21	0
鹼性磷酸酶升高	16	0

	TIBSOVO ¹ N=19	
檢驗值異常	所有級別 n (%)	第3級或第4級 n (%)
鉀升高	16	0

¹ 檢驗值異常係指自基期以來，新發生的異常或有惡化至少一個級別以上，或基期值未知。

局部晚期或轉移性膽管癌

AG120-C-005中TIBSOVO的安全性評估是基於曾經治療過的局部晚期或轉移性膽管癌病人接受每日500 mg的治療經驗 [請見臨床試驗 (14.4)]。病人至少接受每日TIBSOVO 500 mg (N=123) 或Placebo (N=59)。使用TIBSOVO 的中位數期間是2.8個月 (範圍0.1至34.4個月)。

接受TIBSOVO治療的病人中有 34% 發生嚴重不良反應。TIBSOV組病人出現嚴重不良反應有 ≥ 2%為肺炎、腹水、高膽紅素血症和膽汁淤積性黃疸。

接受 TIBSOVO 治療的病人中有 4.9% 發生致命不良反應，包括敗血症 (1.6%) 和肺炎、腸阻塞、肺栓塞和肝性腦病變 (各0.8%)。

7% 的病人永久停用TIBSOVO。導致永久停藥最常見的不良反應是急性腎損傷 (1.6%)。

接受 TIBSOVO 治療的病人中有 29% 因不良反應而中斷用藥。導致中斷用藥最常見的不良反應 (>2%) 是高膽紅素血症、丙胺酸轉胺酶升高、天門冬胺酸轉胺酶升高、腹水和疲倦。

4.1% 的病人因不良反應而調降TIBSOVO劑量。導致調降劑量的不良反應為心電圖QT間期延長 (3.3%) 和週邊神經病變 (0.8%)。

最常見的不良反應 (≥15%) 是疲倦、噁心、腹痛、腹瀉、咳嗽、食慾下降、腹水、嘔吐、貧血和皮疹。

AG120-C-005中觀察到的不良反應和檢驗值異常，如表10、11所示。

表 10：AG120-C-005中接受TIBSOVO治療的病人≥ 10%發生不良反應

	TIBSOVO (每日500 mg) N=123		Placebo N=59	
身體系統 不良反應	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
全身性異常與注射部位問題				
疲倦 ¹	53 (43)	4 (3)	18 (31)	3 (5)
胃腸道異常				

	TIBSOVO (每日 500 mg) N=123		Placebo N=59	
噁心	51 (41)	3 (2)	17 (29)	1 (2)
腹瀉	43 (35)	0	10 (17)	0
腹痛 ²	43 (35)	3 (2)	13 (22)	2 (3)
腹水	28 (23)	11 (9)	9 (15)	4 (7)
嘔吐 ³	28 (23)	3 (2)	12 (20)	0
呼吸、胸腔與縱膈腔異常				
咳嗽 ⁴	33 (27)	0	5 (9)	0
代謝與營養異常				
食慾下降	30 (24)	2 (2)	11 (19)	0
血液系統與淋巴系統異常				
貧血	22 (18)	8 (7)	3 (5)	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 ⁵	19 (15)	1 (1)	4 (7)	0
神經系統異常				
頭痛	16 (13)	0	4 (7)	0
週邊神經病變 ⁶	13 (11)	0	0	0
檢驗值				
心電圖QT間期 延長	12 (10)	2 (2)	2 (3)	0

1. 集合名詞，包括乏力和疲倦。
2. 集合名詞，包括腹痛、上腹痛、腹部不適、下腹痛、腹部壓痛和腸胃疼痛。
3. 集合名詞，包括嘔吐和乾嘔。
4. 集合名詞，包括咳嗽和有痰咳嗽。
5. 集合名詞，包括皮疹、斑丘疹、紅斑、黃斑、全身性剝脫性皮膚炎、藥疹和藥物過敏。
6. 集合名詞，包括週邊神經病變、週邊感覺神經病變和感覺異常。

表 11： AG120-C-005¹ 中接受TIBSOVO治療的病人≥ 10%檢驗值異常

	TIBSOVO (每日500 mg) N=123		Placebo N=59	
參數	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)	所有級別 n (%)	第3級以上 n (%)
AST 升高	41 (34)	5 (4)	14 (24)	1 (2)
膽紅素升高	36 (30)	15 (13)	11 (19)	2 (3)
血紅素下降	48 (40)	8 (7)	14 (25)	0

¹ 檢驗值異常係指自基期以來，新發生的異常或有惡化至少一個級別以上，或基期值未知。

9 過量

在過量通報事件中，其毒性之可能表現為與ivosidenib相關的不良反應之惡化，應密集監測病人，並提供適當的支持性照護，目前無針對ivosidenib過量的解毒劑。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Ivosidenib 是小分子抑制劑，其作用標的為發生變異之異檸檬酸脫氫酶-1 (isocitrate dehydrogenase-1, IDH1)。在AML病人，易感性IDH1變異之定義為可導致白血病血球中2-羥基戊二酸 (2-HG) 濃度升高的變異，其中治療療效可被預測：1) ivosidenib建議劑量可導致臨床有意義之疾病緩解，和 / 或 2) 根據確效方法，在建議劑量下可維持的ivosidenib濃度得以抑制變異IDH1的酵素活性。此類變異最常見類型為R132H與R132C置換。

體外研究顯示，可抑制特定IDH1 R132變異的ivosidenib濃度遠低於抑制野生型IDH1的濃度。根據體外研究和IDH1變異的AML之小鼠異種移植試驗，ivosidenib抑制變異IDH1後，會降低2-HG濃度並誘發骨髓分化。IDH1變異AML病人的血液檢體顯示，ivosidenib可降低活體外2-HG濃度、減少芽細胞數，及增加成熟骨髓細胞的百分比。來源自具有IDH1 R132C病人的異種移植肝內膽管癌小鼠模型中，ivosidenib會降低2-HG濃度。

10.2 藥效藥理特性

血癌病人及膽管癌病人使用ivosidenib每日一次500 mg多次劑量後，其血漿2-HG濃度可降低至與健康受試者基值2-HG之相近濃度。在血液惡性腫瘤和膽管癌病人的腫瘤切片中，骨髓中2-HG平均濃度 [%變異係數 (%CV)]分別降低為93.1% (11.1%) 和 82.2% (32.4%)。

心臟電生理學

在新診斷的AML病人和復發性或難治性AML病人中給予TIBSOVO 500 mg後QTc間期平均延長 17 msec (UCI: 20 msec)。QTc間期的延長呈現濃度依賴性。[請見警語及注意事項 (5.1.2)]。在復發性或難治性MDS病人和實質固態腫瘤病人 (包括膽管癌病

人) 中，觀察到每天給予TIBSOVO 500 mg後有相似地間期平均延長。併用中效或強效CYP3A抑制劑預期會更增加基值以外的QTc間期延長時間。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

尚未對ivosidenib進行致癌性研究。Ivosidenib在體外細菌逆突變 (Ames) 試驗中顯示不具致突變性。Ivosidenib在體外人類淋巴微核試驗或體內大鼠骨髓微核試驗中顯示不具致染色體畸變性。尚未執行動物試驗來評估ivosidenib對於生育力的影響。在大鼠最長90天每天兩次口服給予ivosidenib的重覆劑量毒性試驗中，雌鼠在非耐受劑量下發生子宮萎縮。

11 藥物動力學特性

在每日劑量200 mg至1,200 mg (核准建議劑量的0.4至2.4倍) 之間，Ivosidenib的AUC和C_{max}之增加趨勢略低於線性劑量比例關係。除非另有特別說明，ivosidenib 使用500 mg單一劑量或每日給藥 (至穩定態) 可觀察到下列ivosidenib藥動學參數 (表12)。

新診斷AML病人、復發性或難治性AML病人以及復發性或難治性MDS病人的ivosidenib 500 mg穩定態藥動參數相似；而膽管癌病人則較低。

表 12：Ivosidenib 的藥物動力學

	TIBSOVO併用 azacitidine於新 診斷AML	TIBSOVO用於復 發性或難治性 AML	TIBSOVO用於復 發性或難治性 MDS	TIBSOVO用於膽 管癌
藥物動力學參數				
單劑量最高血漿 濃度 C _{max} (ng/mL) ^a	4,820(39%)	4,503(38%)	4,020 (31%)	4,060 (45%)
穩定態最高血漿 濃度 (ng/mL) ^a	6,145(34%)	6,551(44%)	5,820 (37%)	4,799 (33%)
濃度時間曲線下 的穩定態面 積 (ng·hr/mL) ^a	106,326(41%)	117,348(50%)	103,770 (40%)	86,382 (34%)
達穩定態血漿濃 度時間	14日內			
累積比				
最高血漿濃度 (C _{max})	1.2	1.5	1.4	1.2
濃度時間曲線下 的面積 (AUC)	1.6	1.9	2	1.5

吸收				
T _{max} 中位數(hr)	2	3	3	2
食物影響 ^b C _{max} AUC	1.98 倍 (90% CI: 1.79, 2.19) 1.24 倍 (90% CI: 1.16,1.33)			
分布				
體外蛋白結合率	92至96%			
穩定態平均擬似 分布體積 (L) ^a	504 (22%)	403 (35%)	552 (26%)	706 (45%)
排除				
穩定態平均擬似 清除率 (L/hr) ^a	4.6 (35%)	5.6 (35%)	5.1 (35%)	6.1 (31%)
穩定態終端半衰 期 (hr) ^a	98 (42%)	58 (42%)	96 (43%)	129 (102%)
代謝				
血漿 ^c	ivosidenib總放射性的 >92%			
代謝途徑				
主要	CYP3A4			
次要	N-dealkylationand hydrolytic pathways			
排泄 ^c				
尿液	17% (10% 原型 ivosidenib)			
糞便	77% (67% 原型 ivosidenib)			

^a 藥物動力學參數為平均值 (%CV)。

^b 健康受試者單次給藥後，攝取高脂肪飲食（約900至1,000卡路里、500至600脂肪卡路里、250碳水化合物卡路里和150蛋白質卡路里）。

^c 健康受試者單次給藥後，放射性標記ivosidenib的數據。

特殊族群

未觀察到下列分類對於ivosidenib藥動學產生臨床有意義之影響：年齡（18至89歲）、性別、種族（白人、亞洲人、黑人或非裔美國人）、體重（38至150 kg）、ECOG表現狀態、輕度或中度肝功能不全（Child-Pugh A 或 B）、輕度或中度腎功能不全（eGFR ≥30 mL/min/1.73m²，依MDRD公式）。Ivosidenib用於重度腎功能不全（eGFR <30

mL/min/1.73m², 依MDRD公式)或因腎功能不全而需洗腎病人或嚴重肝功能不全(Child-Pugh C)的藥物動力學資料尚不明確。

藥物交互作用試驗

臨床試驗與基於模型之方法

強效或中效CYP3A4抑制劑對ivosidenib的影響：

在健康受試者藥物交互作用試驗中，以itraconazole作為強效之CYP3A4指標抑制劑，來評估抑制CYP3A4對ivosidenib單劑量藥物動力學的影響。250 mg ivosidenib與itraconazole (200 mg itraconazole每日一次，共18天)併用可增加ivosidenib單劑量AUC至對照組的269% (90% CI: 245%, 295%)，C_{max}則無變化。關於多劑量ivosidenib，由於已知ivosidenib會在投予多劑後誘發CYP3A4受質之代謝，故不建議在病人身上併用itraconazole (CYP3A4受質)和TIBSOVO (請見ivosidenib對CYP3A4受質的影響)。

使用基於生理學之藥物動力學模型來預估藥物交互作用，併用500 mg ivosidenib與中效CYP3A4抑制劑fluconazole (給藥至穩定態)預估會使ivosidenib單劑量AUC增加至對照組的173%，C_{max}則無變化。關於多劑量ivosidenib，併用ivosidenib與fluconazole預估會使ivosidenib穩定態C_{max}升高至對照組的152%，及AUC升高至對照組的190%[請見交互作用(7.1)]。

強效CYP3A4誘導劑對ivosidenib的影響：

合併使用ivosidenib與強效CYP3A4誘導劑(600 mg rifampin每日一次，共15天)，預估會降低ivosidenib穩定態AUC達33%[請見交互作用(7.1)]。

Ivosidenib對CYP3A4受質的影響：

Ivosidenib會誘發CYP3A4，包括自身之代謝。併用ivosidenib與CYP3A4受質，例如itraconazole，預估會降低itraconazole穩定態AUC至臨床療效減少的程度[請見交互作用(7.2)]。

降胃酸藥物對ivosidenib的影響：

降胃酸藥物(例如質子幫浦抑制劑、H₂受體拮抗劑、制酸劑)與ivosidenib併用後，ivosidenib未觀察到臨床上顯著的PK差異。

體外研究

代謝途徑：

Ivosidenib可能誘發CYP2B6、CYP2C8及CYP2C9。

藥物運輸蛋白系統：

Ivosidenib為P-醣蛋白(P-gp)受質。Ivosidenib並非BCRP或肝運輸蛋白OATP1B1與OATP1B3的受質。

Ivosidenib是OAT3與P-gp的抑制劑。Ivosidenib在臨床相關的濃度時，不會抑制BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1與OCT2。

12 臨床試驗資料

12.1 新診斷AML

新診斷AML併用Azacitidine

TIBSOVO療效評估基於一項隨機(1:1)、多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(AG120-C-009, NCT03173248)，該試驗納入了146名新診斷帶有IDH1變異的AML成年病人，這些病人年齡為75歲或以上，或患有基於以下標準中至少一項共病而無法使用密集誘導化學治療：基

值Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 表現值為2、嚴重心臟或肺部疾病、肝功能不全且膽紅素大於1.5倍正常值上限，肌酸酐清除率 < 45 mL/min，或其他共病。當骨髓或週邊血液樣本送往中央實驗室確認時，允許當地診斷檢測篩選並納入病人進行隨機分配。對所有病人進行基因突變分析，以記錄骨髓或週邊血液樣本中的IDH1變異疾病。病人被隨機分配接受TIBSOVO 劑量500 mg或匹配的安慰劑，在第1至28天每天口服一次，以28天為一個療程，從第一週第1天開始併用75 mg/m²劑量的azacitidine，在第1至7天或第1至5天和第8至9天皮下或靜脈注射。基值人數統計及疾病特徵，如表 13 所示。

表 13：新診斷AML病人的基值人數統計和疾病特徵 (AG120-C-009)

人數統計和疾病特徵	TIBSOVO + azacitidine (每日500 mg) N=72	Placebo + azacitidine N=74
人數統計		
年齡中位數 (年) (最小值, 最大值)	76 (58, 84)	76 (45, 94)
年齡分層, n (%)		
<65 歲	4 (6)	4 (5)
≥65 歲 to <75 歲	29 (40)	27 (36)
≥75 歲	39 (54)	43 (58)
性別, n (%)		
男性	42 (58)	38 (51)
女性	30 (42)	36 (49)
種族, n (%)		
亞洲人	15 (21)	19 (26)
白人	12 (17)	12 (16)
黑人或非裔美國人	0	2 (3)
其他	1 (1)	1 (1)
未提供	44 (61)	40 (54)
疾病特徵		
ECOG PS, n (%)		
0	14 (19)	10 (14)
1	32 (44)	40 (54)
2	26 (36)	24 (32)
IDH1 突變, n (%) ¹		
R132C	45 (63)	51 (69)
R132H	14 (19)	12 (16)
R132G	6 (8)	4 (5)
R132L	3 (4)	0

人數統計和疾病特徵	TIBSOVO + azacitidine (每日500 mg) N=72	Placebo + azacitidine N=74
R132S	2 (3)	6 (8)
野生型	1 (1)	0
缺漏	1 (1)	1 (1)
細胞遺傳學風險狀態 ² n (%)		
預後良好	3 (4)	7 (9)
預後中等	48 (67)	44 (59)
預後不良	16 (22)	20 (27)
其他	3 (4)	1 (1)
缺漏	2 (3)	2 (3)
基期輸血依賴型 ³ , n (%)	39 (54)	40 (54)
AML類型, n (%)		
原發性AML	54 (75)	53 (72)
繼發性AML	18 (25)	21 (28)
先前經過治療轉變而來的AML	2 (3)	1 (1)
骨髓增生不良症候群(MDS)相關	10 (14)	12 (16)
骨髓增生性腫瘤(MPN)相關	4 (6)	8 (11)

ECOG PS: 美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態; MPN = 骨髓增生性腫瘤; MDS = 骨髓增生異常症候群

¹ 使用確認性的IDH1檢測結果。

² 細胞遺傳學風險狀態：National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines。

³ 如果病人在首次服用TIBSOVO前56天內接受過任何紅血球或血小板輸注，則被定義為基期輸血依賴型。

療效是根據無事件存活期 (EFS)、總存活期 (OS) 以及完全緩解率 (CR) 和持續時間確定的。EFS定義為從隨機分組到治療失敗、緩解復發或任何原因死亡（以先發生者為準）的時間。治療失敗的定義為24週未能達到CR。療效結果如表14和圖1所示。

表 14：新診斷AML病人的療效結果 (AG120-C-009)

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
EFS, 事件(%)	47 (65)	62 (84)
治療失敗	43 (60)	59 (80)
復發	3 (4)	2 (3)

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg) + azacitidine N=72	Placebo + azacitidine N=74
死亡	1 (1)	1 (1)
風險比 ¹ (95% CI)	0.35 (0.17, 0.72)	
p值 ²	0.0038	
OS, 事件(%)	28 (39)	46 (62)
存活期中位數 (95% CI) 月數	24.0 (11.3, 34.1)	7.9 (4.1, 11.3)
風險比 ¹ (95% CI)	0.44 (0.27, 0.73)	
p值 ²	0.0010	
CR, n (%)	34 (47)	11 (15)
95% CI ³	(35, 59)	(8, 25)
風險差異 ⁴ (95% CI), (%)	31 (17, 46)	
p值 ⁵	<0.0001	
CR中位數 (95% CI), 月數	NE (13.0, NE)	11.2 (3.2, NE)
CR + CRh, n (%)	37 (51)	13 (18)
95% CI ³	(39, 63)	(10, 28)
風險差異 ⁴ (95% CI), (%)	33 (18, 47)	
p值 ⁵	<0.0001	
CR + CRh中位數 (95% CI), 月數	NE (13.0, NE)	9.2 (5.8, NE)

縮寫: EFS = 無事件存活率 ; CI : 信賴區間 ; OS = 總存活期 ; CR = 完全緩解 ; CRh = 完全緩解但血球數部份恢復 ; NE = 不可估計

EFS、OS、CR 和 CR+CRh 的2側p值邊界分別為0.0095、0.0034、0.0174和0.0174。

¹ 使用 Cox比例風險模型估算風險比，該模型按隨機分層因子 (AML 狀態和地理區域) 分層，並以placebo + azacitidine為分母。

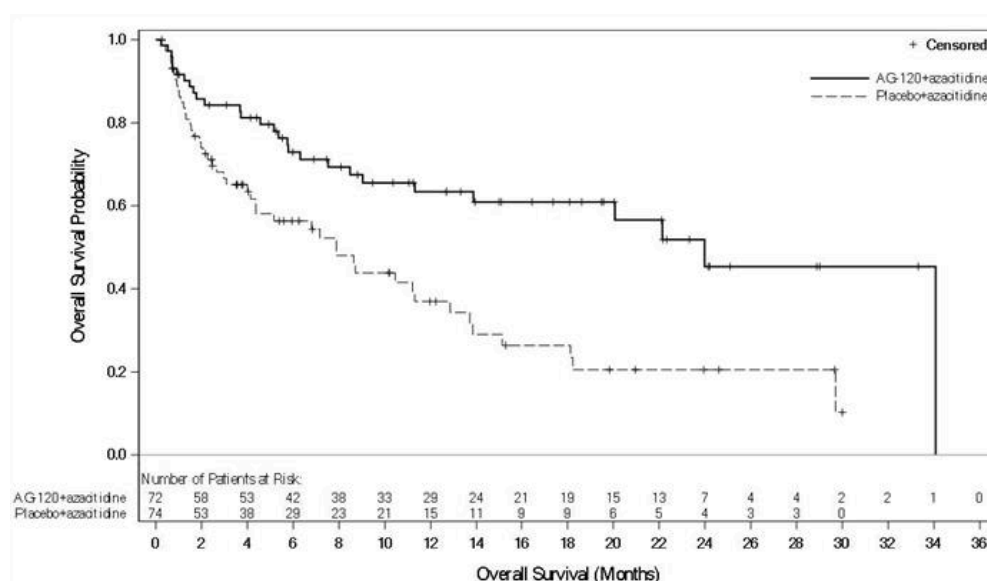
² 兩側p值是根據隨機分層因子 (AML 狀態和地理區域) 分層的對數秩檢定計算得出的。

³ CI百分比採用 Cloper 和 Pearson (exact Binomial) 方法計算。

⁴ 計算 TIBSOVO + azacitidine和placebo + azacitidine之間風險差異百分比的 Mantel-Haenszel 估計。

⁵ 兩側p值是根據隨機分層因子 (AML 狀態和地理區域) 分層的 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定計算。

圖 1：AG120-C-009整體存活率的Kaplan-Meier曲線



TIBSOVO併用azacitidine達到首次CR的中位數時間為4個月（範圍，1.7至11.9個月）。

TIBSOVO併用azacitidine達到首次CR+CRh的中位數時間為4個月（範圍，1.7至11.9個月）。

新診斷的AML單一療法

TIBSOVO療效評估基於一項開放式、單臂、多中心臨床試驗（AG120-C-001，NCT02074839），該試驗納入28名新診斷帶有IDH1變異的AML成年病人。IDH1變異由當地或中央實驗室檢驗判定。此世代研究包括年齡75歲或以上的病人，或基於以下標準中至少一項共病而無法使用密集誘導化學治療：基值 ECOG 表現狀態 ≥ 2 、嚴重心臟或肺部疾病、肝功能不全且膽紅素大於1.5倍正常值上限，或肌酸酐清除率 $< 45 \text{ mL/min}$ 。TIBSOVO以500 mg為起始劑量每日口服，直到疾病惡化、發生不可耐受之毒性，或接受造血幹細胞移植為止。使用TIBSOVO治療後，28名病人當中有2位（7%）接受幹細胞移植。

基期人口統計數據與疾病特徵如表15所示。

表 15：新診斷AML病人的基期人口統計數據和疾病特徵（AG120-C-001）

人數統計和疾病特徵	TIBSOVO (每日500 mg) N=28
人數統計	
年齡中位數 (年) (最小值, 最大值)	77 (64, 87)
年齡分層, n (%)	
<65 歲	1 (4)
≥ 65 歲 to <75 歲	8 (29)
≥ 75 歲	19 (68)
性別, n (%)	
男性	15 (54)

女性	13 (46)
種族, n (%)	
白人	24 (86)
黑人或非裔美國人	2 (7)
亞洲人	0
夏威夷原住民/其他太平洋島民	0
其他/未提供	2 (7)
疾病特徵	
ECOG PS, n (%)	
0	6 (21)
1	16 (57)
2	5 (18)
3	1 (4)
IDH1突變, n (%)¹	
R132C	24 (86)
R132H	2 (7)
R132G	1 (4)
R132L	1 (4)
R132S	0
ELN風險類別, n (%)	
有利	0
中間值	9 (32)
不利	19 (68)
基期輸血依賴型², n (%)	17 (61)
AML類型, n (%)	
原發性AML	6 (21)
骨髓增生異常相關的AML ³	19 (68)
先前經過治療轉變而來的AML	3 (11)
既往血液系統疾病曾使用去甲基化藥品者 (Prior Hypomethylating Agent for Antecedent)	13 (46)

ECOG PS: 美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態

¹ 使用確認性的IDH1檢測結果。

² 如果病人在首次服用TIBSOVO前56天內接受過任何紅血球或血小板輸注，則被定義為基期輸血依賴型。

³ AML-MRC: AML伴隨骨髓增生異常相關的改變。

療效確立標準是根據完全緩解（CR）或完全緩解但血球數部份恢復（CRh）的比率、CR+CRh的持續時間以及從輸血依賴型轉換至非輸血依賴型的比率。療效結果，如表16所示。

表 16：新診斷AML病人的療效結果（AG120-C-001）

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg) N=28
CR ¹ n (%)	8 (28.6)
95% CI	(13.2, 48.7)
Median DOCR ² (months)	NE ³
95% CI	(4.2, NE)
CRh ⁴ n (%)	4 (14.3)
95% CI	(4.0, 32.7)
Observed DOCRh ² (months)	2.8, 4.6, 8.3, 15.7+
CR+CRh n (%)	12 (42.9)
95% CI	(24.5, 62.8)
Median DOCR+CRh ² (months)	NE ³
95% CI	(4.2, NE)

CI：信賴區間，NE：不可估計

¹ CR（完全緩解）定義為骨髓中原始細胞<5%，無疾病證據，週邊血球數完全恢復（血小板>100,000/ microliter，絕對嗜中性球計數[ANC]>1,000/ microliter）。

² DOCR（CR 持續時間）、DOCRh（CRh 持續時間）和 DOCR+CRh（CR+CRh 持續時間）分別定義為自 CR、CRh 或 CR/CRh 首次反應至復發或死亡的時間，以較早者為準。+ 表示審查觀察。

³ CR和CR+CRh的中位持續時間無法估計，達到CR或CRh的5例病人（41.7%）仍在接受TIBSOVO治療（治療持續時間範圍：20.3至40.9個月）。

⁴ CRh（完全緩解但血球數部份恢復）定義為骨髓中原始細胞<5%，無疾病證據，週邊血球數部分恢復（血小板>50,000/ microliter，ANC>500/ microliter）。

對於達到CR或CRh的病人，達到CR或CRh中位數期間間是2.8個月（範圍為1.9至12.9個月）。達到CR或CRh等最佳反應的12名的病人中，11名（92%）在開始TIBSOVO治療的6個月內達到首次CR或CRh。

基期時需要紅血球（RBC）和 / 或血小板輸注的17名病人中，7名（41.2%）在基期後可達到任何連續56天不需要RBC和血小板輸注。基期時不需依賴RBC與血小板輸注的11名病人中，有6名（54.5%）在基期後可維持任何連續56天不需RBC和血小板輸注。

12.2 復發性或難治性AML

TIBSOVO療效評估基於一項開放性、單組、多中心臨床試驗（試驗AG120-C-001，NCT02074839）中，174名帶有IDH1變異的成人復發性或難治性AML病人資料。IDH1變異由當地或中央實驗室檢驗判定。TIBSOVO以500 mg為起始劑量每日口服，直到疾病惡化、發生不可耐受之毒性，或接受造血幹細胞移植為止。使用TIBSOVO治療後，174名病人當中有21位（12%）接受幹細胞移植。

基期人口統計數據與疾病特徵如表17所示。

表17：復發性或難治性AML病人的基期人口統計數據與疾病特徵 (Study AG120-C-001)

人口統計數據與疾病特徵	TIBSOVO (每日500 mg) N=174
人口統計數據	
年齡 (歲) 中位數 (最小值 , 最大值)	67 (18, 87)
年齡分層 , n (%)	
<65歲	63 (36)
≥65歲至<75歲	71(41)
≥75歲	40(23)
性別 , n (%)	
男性	88 (51)
女性	86 (49)
種族 , n (%)	
白人	108 (62)
黑人或非裔美國人	10 (6)
亞洲人	6 (3)
夏威夷原住民 / 其他太平洋島民	1 (1)
其他 / 未提供	49 (28)
疾病特徵	
ECOG PS , n (%)	
0	36 (21)
1	97 (56)
2	39 (22)
3	2 (1)

IDH1突變 · n (%)¹	
R132C	102 (59)
R132H	43 (25)
R132S	12 (7)
R132G	10 (6)
R132L	7 (4)
細胞遺傳風險狀態 · n (%)	
預後中等	104 (60)
預後不良	47 (27)
缺漏 / 未知	23 (13)
復發類型	
首次治療頑抗	64 (37)
難治性復發	45 (26)
未經治療復發	65 (37)
復發數量	
0	64 (37)
1	83 (48)
2	21 (12)
≥3	6 (3)
既往接受過幹細胞移植治療AML · n (%)	40 (23)
基期輸血依賴型² · n (%)	110 (63)
既往療法數量中位數 (最小值 · 最大值)	2 (1, 6)
AML類型 · n (%)	
原發性AML	116 (67)
繼發性AML	58 (33)

ECOG PS：美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態。

¹ IDH1突變含Y128C (n=1)及D38N (n=1)以及野生型 (未突變 · n=1)。

²病人若在TIBSOVO第一劑前56天內接受輸血，即屬於基期輸血依賴型。

療效確立標準為完全緩解 (CR) 加上完全緩解但血球數部份恢復 (CRh) 之比率、CR+CRh的維持時間，及從輸血依賴型轉換至非輸血依賴型的比率。療效結果如表18所示。追蹤期中位數

為8.3個月（範圍為0.2至39.5個月）以及治療持續時間中位數為4.1個月（範圍為0.1至39.5個月）。

表18：復發性或難治性AML病人的療效結果 (Study AG120-C-001)

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg) N=174
CR ¹ n (%)	43 (24.7)
95% CI	(18.5, 31.8)
DOCR中位數 ² (月數)	10.1
95% CI	(6.5, 22.2)
CRh ³ n (%)	14 (8.0)
95% CI	(4.5, 13.1)
DOCRh中位數 ² (月數)	3.6
95% CI	(1.0, 5.5)
CR+CRh ⁴ n (%)	57 (32.8)
95% CI	(25.8, 40.3)
DOCR+CRh中位數 ² (月數)	8.2
95% CI	(5.6, 12)

CI：信賴區間

¹CR (完全緩解) 定義為骨髓內芽細胞<5%、無疾病證據，以及周邊血液計數完全恢復 (血小板>100,000/μl及絕對嗜中性白血球計數[ANC]>1,000/μl) 。

²DOCR (CR維持時間)、DOCRh (CRh維持時間) 及DOCR+CRh (CR+CRh維持時間) 定義為首次達到CR、CRh或CR/CRh至復發或死亡的時間，取其先發生者。

³CRh (完全緩解但血球數部份恢復) 定義為骨髓內芽細胞<5%、無疾病證據，以及周邊血液計數部份恢復 (血小板>50,000/μl及ANC>500/μl) 。

⁴除了既往療法數目之外，在所有基期人口統計數據和基期疾病特徵分組，CR+CRh率都呈現一致性。

達到CR或CRh的病人，其達到CR或CRh時間中位數是2個月（範圍為0.9至5.6個月）。達到CR或CRh等最佳反應的57名病人中，全數在開始TIBSOVO治療的6個月內達到第一次CR或CRh。基期時需要紅血球 (RBC) 和 / 或血小板輸注的110名病人中，有41名 (37.3%) 在基期後可達到任何連續56天不需要RBC和血小板輸注。基期時不需依賴RBC與血小板輸注的64名病人中，有38名 (59.4%) 在基期後可維持任何連續56天不需RBC和血小板輸注。

12.3 復發性或難治性MDS

TIBSOVO 療效評估基於一項開放式、單臂、多中心臨床試驗（AG120-C-001，NCT02074839），該研究納入了18名帶有IDH1變異的復發性或難治性MDS成年病人。IDH1變異由當地或中央實驗室檢驗週邊血液或骨髓樣本進行判定。TIBSOVO以500 mg為起始劑量每日口服，連續28天為一個週期，直到疾病惡化、發生不可耐受之毒性，或接受造血幹細胞移植為止。使用TIBSOVO治療後，18名病人當中有1位（6%）接受幹細胞移植。

基期人口統計數據與疾病特徵如表19所示。

表 19：復發性或難治性MDS病人的基期人口統計數據與疾病特徵（研究 AG120-C-001）

人口統計數據與疾病特徵	TIBSOVO (每日500 mg) N=18
人口統計數據	
年齡（歲）中位數（最小值，最大值）	74 (61, 82)
年齡分層，n (%)	
<65歲	3 (17)
≥65歲至<75歲	7 (39)
≥75歲	8 (44)
性別，n (%)	
男性	14 (78)
女性	4 (22)
種族，n (%)	
白人	14 (78)
黑人或非裔美國人	1 (6)
未提供	3 (17)
疾病特徵	
ECOG PS, n (%)	
0	5 (28)
1	10 (56)
2	3 (17)
IDH1突變, n (%) ¹	
R132C	9 (50)
R132H	5 (28)
R132G	2 (11)
R132L	1 (6)
R132S	1 (6)
細胞遺傳風險狀態，n (%)	
預後良好	4 (22)
預後中等	8 (44)
預後不良	5 (28)
缺漏	1 (6)

基期骨髓內芽細胞, n (%)	
< 5%	7 (39)
≥ 5%	11 (61)
既往治療	
密集化療	3 (17)
非密集化療	15 (83)
一線去甲基化藥物治療	14 (78)
二線去甲基化藥物治療	1 (6)

ECOG PS: 美國東岸癌症臨床研究合作組織表現狀態。

使用確認性Abbott RealTime IDH1檢測結果。

根據2006年國際工作小組對於MDS療效確立標準為完全緩解 (CR) 或部份恢復 (PR) 之比率、CR+PR的維持時間，及從輸血依賴型轉換至非輸血依賴型的比率。所有觀察到的反應均為CR。療效結果如表20所示。追蹤期中位數為27.1個月 (範圍為3.7至88.7個月) 以及治療持續時間中位數為8.3個月 (範圍為3.3至78.8個月) 。

表 20：復發性或難治性MDS病人的療效結果 (研究 AG120-C-001)

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg) N=18
CR ¹ n (%)	7 (38.9)
95% CI	(17.3, 64.3)
DOCR ² (月數) 中位數 (範圍)	NE (1.9, 80.8+ ³)

CI：信賴區間，CR：完全緩解，NE：不可估計，基於Kaplan-Meier方法得出。

¹ 基期骨髓內芽細胞 < 5% 的CR反應者為 43% (3/7)。

² CR持續時間 (DOCR) = 首次記錄CR的日期 (持續至少4週) 至首次記錄確認復發或死亡的日期，以較早者為準。

³ + 表示刪失觀察值。

對於達到 CR+PR 的病人，達到CR+PR 的中位數時間為 1.9 個月 (範圍為 1.0 至 5.6 個月)。基期時需要紅血球 (RBC) 和 / 或血小板輸注的9 名病人中，6 名 (67%) 在基期後可達到任何連續56天不需要RBC和血小板輸注。基期時不需依賴RBC與血小板輸注的9 名病人中，有 7 名 (78%) 在基期後可維持任何連續56天不需RBC和血小板輸注。

12.4 局部晚期或轉移性膽管癌

TIBSOVO療效評估基於一項隨機(2:1)、多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗 (AG120-C-005, NCT02989857)，185 名帶有IDH1變異的局部晚期或轉移性膽管癌成年病人，其疾病在至少1種但不超過2種既往治療方案 (包括至少一種含gemcitabine或 5-FU 的治療方案) 後出現惡化。病人隨機接受每日一次口服 TIBSOVO 500 mg 或匹配的安慰劑，直至疾病惡化或發生不可耐受之毒性。根據先前治療的數量 (1 或 2) 進行分層隨機分配。符合條件被隨機分

配到接受安慰劑的病人，發生影像學上疾病惡化並有書面紀錄後，允許交叉到接受TIBSOVO治療組。使用中央實驗室診斷次世代定序測定法選擇具有IDH1變異的病人。前8次評估每6週進行一次腫瘤影像評估，此後每8週進行一次評估。

主要療效結果指標為無惡化存活期(PFS)，由獨立審查委員會(IRC)根據實體腫瘤療效評估標準(RECIST) v1.1 來確定。

年齡中位數為62歲（範圍：33至83歲）；63%為女性；57%為白人，12%為亞洲人，1.1%為黑人，0.5%為夏威夷原住民 / 其他太平洋島民，0.5%為美洲印第安人 / 阿拉斯加原住民，28%的種族缺失/未提供；37%的ECOG表現狀態為0 (37%) 或1 (62%)。所有病人均接受過至少1種系統性既往治療，47%接受過2種既往治療。大多數病人在診斷時患有肝內膽管癌（91%），其中92%患有轉移性疾病。兩組病人中，70%的病人有R132C突變，15%的病人有R132L突變，12%的病人有R132G突變，1.1%的病人有R132H突變，1.6%的病人有R132S突變。

療效結果如表 21 和圖 2 所示。本試驗顯示在無惡化存活期 (PFS) 有統計上顯著改善。

表 21：AG120-C-005對局部晚期或轉移性膽管癌病人的療效結果

評估指標	TIBSOVO (每日500 mg)	Placebo
IRC 評估無惡化存活期	N=124	N=61
事件, n (%)	76 (61)	50 (82)
惡化	64 (52)	44 (72)
死亡	12 (10)	6 (10)
風險比 (95% CI) ¹	0.37 (0.25, 0.54)	
p值 ²	<0.0001	
客觀反應率, n (%)	3 (2.4)	0
整體存活率³	N=126	N=61
死亡, n (%)	100 (79)	50 (82)
風險比 (95% CI) ¹	0.79 (0.56, 1.12)	
p值 ²	0.093	

IRC：獨立審查委員會；CI：信賴區間

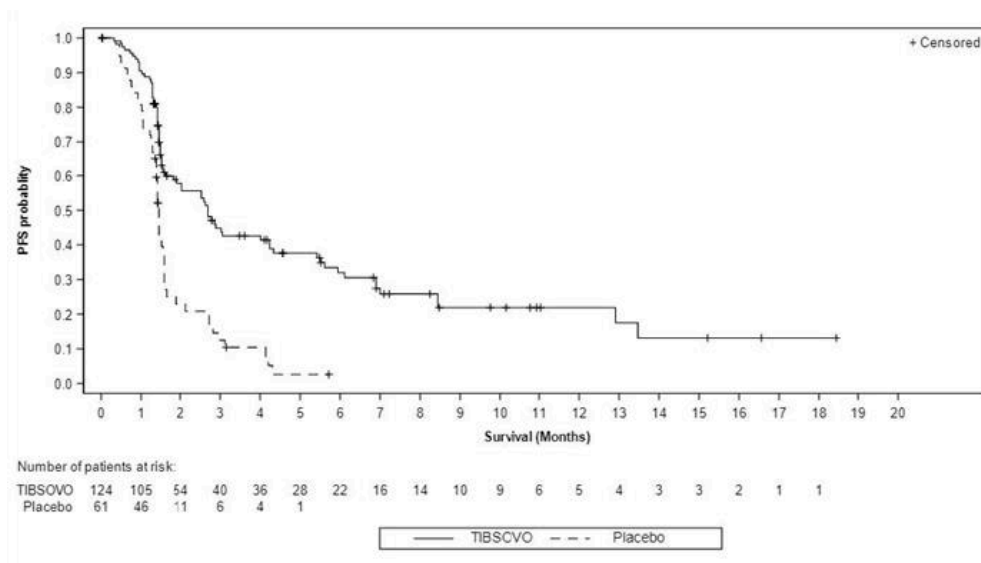
¹ 風險比根據分層 Cox 迴歸模型計算。按先前治療線的數量分層。

² P 值是根據單側分層對數秩檢定計算得出的。按先前治療線的數量分層。

³ OS 結果是基於 PFS 最終分析 16 個月後發生的 OS 最終分析（基於 150 例死亡）。

TIBSOVO的OS中位數(95% CI) 為10.3 (7.8, 12.4) 個月；安慰劑組為7.5 (4.8 , 11.1) 個月，無需交叉調整。在OS分析中，70% 隨機接受安慰劑的病人在影像學疾病惡化後轉而接受TIBSOVO治療。

圖 2：IRC評估無惡化存活期 Kaplan-Meier 圖 - 交叉治療前 (ITT)



13 包裝及儲存

13.1 包裝

60錠HDPE塑膠瓶裝，附乾燥劑罐。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下環境。

14 病人使用須知

過敏反應

如果對ivosidenib或此藥物中的任何其他成分過敏，建議病人不要服用TIBSOVO [請見禁忌症 (4)]。

心臟疾病

建議請病人告知是否有任何QTc間期延長的個人或家族史 [請見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1.2)]。

分化症候群(AML及MDS)

告知病人開始TIBSOVO治療後，最早第1天至治療期間的前3個月內均有發生分化症候群的風險。請病人若有任何懷疑分化症候群的症狀，例如發燒、咳嗽或呼吸困難、皮疹、排尿量減少、低血壓、體重快速增加，或手臂或腿部腫脹等，應立刻告知醫師，做進一步評估[請見加框警語以及警語及注意事項 (5.1.1)]。

QTc間期延長

告知病人可能代表發生顯著QTc間期延長的症狀，包括頭暈、頭重腳輕，及暈倒。請病人告知醫師發生的症狀以及所有使用藥物[請見警語及注意事項 (5.1.2)]。

藥物交互作用

請病人告知醫師目前同時併用的所有藥物，包含非處方成藥、維生素，及中草藥[請見交互作用 (7)]。

格林巴利症候群

告知病人可能代表發生格林巴利症候群的症狀，包括新出現的運動和 / 或感覺神經病變的病徵或症狀，例如腿部、手臂或上半身的無力或刺痛感、身體單側或雙側麻木與疼痛、任何感覺功能的變化，或有灼熱感或針刺感，或有呼吸困難。請病人告知醫生這些症狀 [請見警語及注意事項 (5.1.3)]。

腫瘤溶解症候群

告知病人會有發生腫瘤溶解症候群的風險。告知病人應保持攝取大量水分的重要性，及應經常檢測血液生化的必要性 [請見副作用/不良反應 (8.2)]。

胃腸道不良反應

告知病人會有發生胃腸症狀的風險，例如腹瀉、噁心、黏膜炎、便秘、嘔吐、食慾減退和腹痛等。請病人告知醫生這些胃腸症狀，並告知病人如何處置胃腸症狀 [請見副作用/不良反應 (8.2)]。

哺乳

告知女性病人在接受TIBSOVO治療期間及最後一劑用藥後至少1個月內不可哺乳 [請見特殊族群注意事項 (6.2)]。

有生育能力的女性與男性

建議女性伴侶具有生殖潛力的男性病人，於TIBSOVO治療期間及最後一劑用藥後至少1個月內應使用有效的避孕措施 [請見有生育能力的女性與男性(6.3)]。

用藥與保存指示

- 告知病人服用TIBSOVO藥錠時應整錠吞服，不可將藥錠分開、攪碎或咀嚼服用。
- 告知病人TIBSOVO應避免與高脂餐點併服。
- 指導病人若服藥時將TIBSOVO嘔出，切勿補服一劑。請等到下次預定時間再服用。若漏服一劑TIBSOVO或沒有在預定時間服用，除非距離下一劑不到12小時，否則病人應儘快服藥。次日可恢復正常服藥時間。
- TIBSOVO應存放在30°C以下環境。
- 建議病人不要從瓶中取出乾燥劑罐。

15 其他

台灣仿單版本：7396_01.02

製造廠

製造廠(Bulk Tablet)：Patheon Inc.

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario Canada, L5N 7K9

分包裝廠：Sharp Packaging Services, LLC

7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, USA

二級包裝廠(中文貼標作業)：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91 號

製造廠(Solid Dispersion Intermediate)：Hovione Farmaciencia S.A.

Quinta Sao Pedro, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal

藥商

新加坡商施維雅股份有限公司台灣
分公司

台北市中山區松江路169號17樓