

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voranigo 10 mg comprimate filmate
Voranigo 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Voranigo 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 10 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat echivalent cu lactoză 0,60 mg (vezi pct. 4.4).

Voranigo 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 40 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat echivalent cu lactoză 2,39 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Voranigo 10 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu diametru de 6 mm, inscripționate cu „10” pe o față.

Voranigo 40 mg comprimate filmate

Comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă, cu lungime de 14,8 mm și lățime de 6,3 mm, inscripționate cu „40” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Voranigo administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul astrocitomului sau oligodendrogliomului de gradul 2 predominant fără captare de contrast, cu mutație IDH1 R132 sau IDH2 R172 la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai mare și cu o greutate de cel puțin

40 kg, care au avut doar intervenție chirurgicală și nu au nevoie imediată de radioterapie sau chimioterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de a lua Voranigo, pacienții trebuie să aibă confirmarea unei mutații izocitrat dehidrogenază-1 (IDH1) R132 sau izocitrat dehidrogenază-2 (IDH2) R172, utilizând un test de diagnostic adecvat. Prezența unei mutații IDH1 R132 sau IDH2 R172 trebuie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv *in vitro* (DIV) marcat CE, cu scopul propus corespunzător. Dacă DIV-ul marcat CE nu este disponibil, mutația IDH1 R132 sau IDH2 R172 trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată de Voranigo la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mare este de 40 mg o dată pe zi pentru pacienții care cântăresc cel puțin 40 kg. Nu se poate face recomandare de doză la pacienții cu o greutate mai mică de 40 kg din cauza lipsei datelor clinice la această grupă de pacienți.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Doze administrate tardiv sau omise

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil în decurs de 6 ore după doza omisă. Următoarea doză trebuie luată la ora programată în mod regulat.

Dacă o doză este omisă cu mai mult de 6 ore, aceasta trebuie sărită iar următoarea doză trebuie luată la următoarea oră programată.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimetele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine, inclusiv enzimele hepatice, trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi o dată pe lună în primii 2 ani de tratament, și apoi conform indicațiilor clinice. Anumiți pacienți pot necesita monitorizare mai frecventă și continuă (vezi pct. 4.4).

Recomandări privind modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse

Întreruperea dozei sau reducerea dozei poate fi necesară pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Nivelurile recomandate de reducere a dozei sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei

Nivel de dozare	Doza și programul	Numărul și concentrația comprimatelor
Doza inițială	40 mg o dată pe zi	Un comprimat de 40 mg / o dată pe zi
Prima reducere a dozei	20 mg o dată pe zi	Două comprimate de 10 mg / o dată pe zi
A doua reducere a dozei	10 mg o dată pe zi	Un comprimat de 10 mg / o dată pe zi

Modificările recomandate ale dozei de Voranigo precum și gestionarea reacțiilor adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificări recomandate ale dozei de Voranigo și gestionarea reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate ^a	Gestionare și modificări ale dozei
Hepatotoxicitate (Creșterea ALT sau AST) (vezi pct. 4.4)	Gradul 1 Creșterea ALT sau AST >LSN până la 3 x LSN <i>fără</i> bilirubină totală concomitentă >2 x LSN	Se continuă Voranigo la doza curentă. Se monitorizează săptămânal enzimele hepatice până la recuperarea la <Gradul 1.
	Gradul 2 ALT sau AST >3 până la 5 x LSN <i>fără</i> bilirubină totală concomitentă >2 x LSN	<u>Prima apariție:</u> Se întrerupe Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la recuperarea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială. • Recuperare în ≤28 zile, se reia Voranigo cu aceeași doză. • Recuperare în >28 de zile, se reia Voranigo în doză redusă (vezi Tabelul 1). <u>Recidivă:</u> se întrerupe Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la recuperarea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială și se reia Voranigo în doză redusă (vezi Tabelul 1).
	Gradul 3 ALT sau AST >5 până la 20 x LSN <i>fără</i> bilirubină totală concomitentă >2 x LSN	<u>Prima apariție:</u> Se întrerupe Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la recuperarea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială. • Recuperare în ≤28 de zile, se reia Voranigo în doză redusă (vezi Tabelul 1). • Dacă nu este recuperat în ≤28 de zile, se întrerupe definitiv Voranigo. <u>Recidivă:</u> se întrerupe definitiv Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la recuperarea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială.
	Gradul 2 sau 3 Oricare dintre ALT sau AST >3 până la 20 x LSN <i>cu</i> bilirubină totală concomitentă >2 x LSN în absența unei explicații alternative clare. ^b	Se întrerupe definitiv administrarea Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la revenirea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială.
	Gradul 4 Oricare dintre ALT sau AST >20 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea Voranigo și se monitorizează enzimele hepatice de două ori pe săptămână până la recuperarea la ≤Gradul 1 sau la valoarea inițială.

Alte reacții adverse	Gradul 3	<u>Prima apariție:</u> Se întrerupe Voranigo până la recuperarea la $\leq$ Gradul 1 sau la nivelul inițial. • Se reia Voranigo în doză redusă (vezi Tabelul 1). <u>Recidivă:</u> se întrerupe definitiv administrarea Voranigo.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Voranigo.

Abrevieri: ALT = Alanin-aminotransferază; AST = Aspartat-aminotransferază; LSN = Limita superioară a valorilor normale

^a Reacții adverse clasificate conform National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versiunea 5.0.

^b Dacă este identificată o etiologie alternativă, se va avea în vedere reluarea tratamentului cu Voranigo în doză redusă (vezi Tabelul 1) după revenirea la Gradul 1 sau la valoarea inițială.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală (rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) > 40 ml/minut/1,73 m²). Farmacocinetica vorasidenibului și a metabolitului AGI-69460 nu au fost studiate la pacienții cu eGFR ≤ 40 ml/minut/1,73 m² sau cu insuficiență renală care necesită dializă. Vorasidenib nu trebuie utilizat la pacienții cu eGFR ≤ 40 ml/minut/1,73 m² sau care necesită dializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child Pugh A sau B). Farmacocinetica vorasidenibului și a AGI-69460 nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C). Vorasidenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Voranigo se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie luate o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea Voranigo (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă și nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu sunt disponibile date care să confirme o biodisponibilitate similară a medicamentului atunci când se prelucreează comprimatele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu vorasidenib în studiul clinic pivot sau în experiența după punerea pe piață au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate indusă de medicamente, inclusiv cazuri grave de insuficiență hepatică, necroză hepatică și hepatită acută (vezi pct. 4.8).

Enzimele hepatice (inclusiv ALT, AST și gamma-glutamil transferaza (GGT)) și bilirubina totală trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni de tratament, apoi o dată pe lună în primii 2 ani de tratament și ulterior, după cum este indicat clinic. Se recomandă monitorizarea săptămânală pentru creșteri ale ALT sau $AST \leq 3$ ori LSN. Tratamentul trebuie suspendat, doza redusă sau întreruptă definitiv în funcție de severitatea anomaliilor enzimelor hepatice (vezi pct. 4.2).

Risc de carcinogenitate

Constatările la animale pot sugera un risc potențial de carcinogenitate (în special în ficat, vezi pct. 5.3). Nu au fost încă efectuate studii de carcinogenitate, iar datele clinice de siguranță pe termen lung sunt insuficiente. Prin urmare, nu a putut fi exclus un risc de carcinogenitate la om.

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Vorasidenib poate dăuna fătului atunci când este administrat la femeile gravide. Testarea sarcinii este recomandată la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Femeile care doresc să conceapă un copil trebuie sfătuite să solicite consiliere privind reproducerea.

Vorasidenibul poate scădea concentrațiile contraceptivelor hormonale și, prin urmare, se recomandă utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Pacienți de sex masculin

Bărbații care au parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Bărbații trebuie sfătuiți să solicite consiliere privind crio-conservarea spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea vorasidenib nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Vorasidenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă preexistentă (clasa Child Pugh C) și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica și siguranța vorasidenibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală ($eGFR \leq 40$ ml/minut/1,73 m²) sau insuficiență renală care necesită dializă. Vorasidenib nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Intoleranța la lactoză

Voranigo conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza experimentelor *in vitro*, Vorasidenib este un inductor puternic prin activarea receptorului pregnan X (PXR) și poate afecta expunerea plasmatică a medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate sau transportate de enzime sau transportori a căror expresie este mediată de PXR.

Efectul altor medicamente asupra vorasidenib

Inhibitori puternici ai CYP1A2

Administrarea concomitentă a vorasidenib cu inhibitori puternici ai CYP1A2 (fluvoxamină și ciprofloxacina) poate crește concentrațiile plasmatice ale vorasidenib. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP1A2 trebuie evitată și trebuie luate în considerare terapii alternative care nu sunt inhibitori puternici ai CYP1A2.

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă *in vivo*, administrarea concomitentă a vorasidenib 20 mg cu un inhibitor puternic al CYP1A2 (ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile) a crescut concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a vorasidenib cu 29% și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu 153%.

Inductori moderați ai CYP1A2

Administrarea concomitentă a vorasidenib cu inductori moderați ai CYP1A2 (fenitoină și rifampicină) poate scădea concentrația plasmatică a vorasidenib. În timpul tratamentului cu vorasidenib se recomandă terapii alternative care nu sunt inductori moderați ai CYP1A2.

Medicamente care reduc aciditatea gastrică

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale farmacocineticii vorasidenib după administrarea concomitentă a vorasidenib cu omeprazol, un medicament pentru reducerea acidității gastrice.

Efectul vorasidenib asupra altor medicamente

Substraturi ale citocromului P450 (CYP) cu indice terapeutic îngust

Administrarea concomitentă a vorasidenib cu substraturi ale CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (inclusiv, dar fără a se limita la, amitriptilină, alfentanil, carbamazepină, ciclosporină, dosulepin, everolimus, fentanil, fosfenitoină, ifosfamidă, imipramină, fenobarbital, fenitoină, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, trimipramină, acid valproic și warfarină) poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Utilizarea concomitentă a substraturilor acestor enzime cu indice terapeutic îngust trebuie evitată la pacienții tratați cu vorasidenib.

Substraturi sensibile ale enzimelor CYP fără indice terapeutic îngust

Administrarea concomitentă a vorasidenib cu substraturi sensibile ale CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4 fără indice terapeutic îngust (inclusiv, dar fără a se limita la, bupropionă, buspironă, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinidă, saquinavir, tipranavir și triazolam) poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. În timpul tratamentului cu vorasidenib se iau în considerare terapii alternative care nu sunt substraturi sensibile ale acestor enzime.

Interacțiuni cu transportori

In vitro, vorasidenib este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) (vezi pct. 5.2). Se recomandă prudență în cazul administrării vorasidenib împreună cu substraturi ale BCRP (inclusiv, dar fără a se limita la, rosuvastatină).

Contraceptive hormonale

Vorasidenib poate scădea concentrațiile contraceptivelor hormonale și, prin urmare, se recomandă utilizarea concomitentă a unei metode contraceptive tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Se recomandă testarea sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de începerea tratamentului cu vorasidenib (vezi pct. 4.4).

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Deoarece efectul vorasidenibului asupra metabolismului și eficacității contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică nu a fost investigat, metodele tip barieră trebuie aplicate ca o a doua formă de contracepție pentru a evita sarcina (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea vorasidenib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra dezvoltării embriofetale (vezi pct. 5.3).

Vorasidenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile aflate la vârsta fertilă sau pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vorasidenib și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date la om privind efectul vorasidenib asupra fertilității. Au fost observate constatări asupra organelor de reproducere în timpul studiilor de toxicitate după doze repetate la animale femele și masculi (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor efecte nu este cunoscută. Pacienții de sex masculin și feminin care intenționează să conceapă un copil trebuie sfătuiți să solicite consiliere privind reproducerea, iar bărbații trebuie să ceară sfatul cu privire la crio-conservarea spermei înainte de tratament (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vorasidenib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse, inclusiv anomalii de laborator, au fost creșterea ALT (59,3%), creșterea AST (45,5%), creșterea GGT (37,7%), oboseala (36,5%) și diareea (24,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul ≥ 3 au fost creșterea ALT (9,6%), creșterea AST (4,2%) și creșterea GGT (3,0%).

Reacții adverse grave de tipul insuficiență hepatică, hepatită autoimună și creștere a ALT au fost raportate fiecare la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat Voranigo.

Întreruperea permanentă a tratamentului cu vorasidenib din cauza creșterii valorilor ALT de grad ≥ 3 sau a hepatitei autoimune a fost raportată la 3,0% și, respectiv, 0,6% dintre pacienți.

Întreruperile dozei din cauza unei reacții adverse au apărut la 18,6% dintre pacienții tratați cu vorasidenib. Cele mai frecvente reacții adverse care au necesitat întreruperea administrării au fost creșterea ALT (14,4%) și creșterea AST (6,0%).

Reducerea dozei de vorasidenib din cauza unei reacții adverse a apărut la 9,6% dintre pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă care a necesitat reducerea dozei a fost creșterea ALT (7,8%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse descrise în această secțiune provin din datele studiului (studiul INDIGO [N=167]) și din experiența după punerea pe piață a medicamentului Voranigo.

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu vorasidenib sunt enumerate mai jos în Tabelul 3, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Grupele de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament raportate la pacienții tratați cu vorasidenib

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Scădere a numărului de trombocite ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperglicemie
		Scădere a apetitului
		Hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Amețeli
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
		Dureri abdominale
	Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creștere a valorilor alanin-aminotransferazei ^a
		Creștere a valorilor aspartat-aminotransferazei ^a
		Creștere a valorilor gama-glutamilttransferazei ^a

	Frecvente	Creștere a valorilor fosfatazei alcaline ^a
		Creștere a valorilor bilirubinei ^a
	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică
		Hepatită autoimună
		Necroză hepatică
	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică indusă de medicament*
		Hepatită acută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală

^a *Identificate în timpul utilizării după punerea pe piață. Anomaliile de laborator sunt definite ca fiind noi sau agravate cu cel puțin un grad față de valoarea inițială sau nu se cunoaște valoarea inițială.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hepatotoxicitate

În studiul INDIGO, dintre cei 167 pacienți tratați cu vorasidenib, 18,6% au prezentat creșteri ale ALT > de 3 ori LSN și 8,4% au prezentat creșteri ale AST > de 3 ori LSN. Dintre acești pacienți, 1,2% au prezentat creșteri concomitente ale ALT sau AST > de 3 ori LSN și ale bilirubinei totale > de 2 ori LSN. Creșterile enzimelor hepatice și ale bilirubinei au fost tranzitorii și s-au ameliorat sau s-au remis odată cu modificarea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4). Timpul median până la debutul primului eveniment pentru creșterea valorilor AST și ALT (orice grad) a fost de 85,0 zile (interval: 14 – 451 zile) și, respectiv, 57,0 zile (interval: 1 – 506 zile). Fiecare dintre următoarele reacții adverse, insuficiență hepatică, necroză hepatică și hepatită autoimună, a fost raportată o singură dată în cazul utilizării vorasidenib în studiul INDIGO (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, toxicitatea se poate manifesta ca o exacerbare a reacțiilor adverse asociate cu vorasidenib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se acorde îngrijiri de susținere adecvate (vezi pct. 4.2 și 4.4). Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu vorasidenib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice; alte medicamente antineoplazice
Cod ATC: L01XM04

Mecanism de acțiune

Vorasidenib este un inhibitor care țintește enzimele mutante IDH1 și IDH2. La pacienții cu astrocitom sau oligodendrogliom, mutațiile IDH1 și IDH2 determină supraproducția metabolitului oncogen 2- hidroxiglutarat (2-HG), determinând o diferențiere celulară afectată, care contribuie la oncogeneză. Inhibarea de către vorasidenib a proteinelor mutante IDH1 și IDH2 inhibă producția anormală de

2-HG, determinând diferențierea celulelor maligne și reducerea proliferării acestora. Nu au fost efectuate studii preclinice care investighează capacitatea vorasidenib de a reduce dimensiunea tumorii.

Efecte farmacodinamice

S-a observat că o doză zilnică terapeutică de vorasidenib scade concentrațiile tumorale de 2-HG la subiecții cu gliom cu mutație IDH1 sau IDH2.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vorasidenib au fost evaluate în studiul INDIGO, un studiu clinic de fază 3, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat (1:1), multicentric, la 331 adulți și adolescenți ≥ 12 ani, cu greutate ≥ 40 kg. Pacienții eligibili au avut astrocitom sau oligodendrogliom de gradul 2, așa cum este definit de criteriile OMS 2016, cu o mutație IDH1 R132 sau mutație IDH2 R172, au avut o intervenție chirurgicală, inclusiv biopsie, rezecție sub-totală sau rezecție totală ca tratament unic și nu au avut nevoie imediată de chimioterapie sau radioterapie în opinia investigatorului. Au fost înrolați pacienți care au avut boală fără captare de contrast, măsurabilă, evaluabilă prin RMN, confirmată de comitetul independent de evaluare în orb (BIRC). Pacienților cu boală cu captare de contrast confirmată central li s-a permis să se înroleze, cu condiția ca această intensificare să fie minimă, non-nodulară, nemăsurabilă și să nu se fi modificat între cele mai recente 2 scanări. Studiul INDIGO a exclus pacienții care au primit anterior tratament antineoplazic, inclusiv chimioterapie sau radioterapie. Statusul mutației IDH1 sau IDH2 a fost determinat prospectiv utilizând Oncomine Dx Target Test.

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie vorasidenib 40 mg oral, o dată pe zi, fie placebo corespunzător, până la progresia radiografică a bolii sau toxicitate inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul local 1p19q (co-deleție prezentă sau absentă) și de dimensiunea tumorii la momentul inițial (diametru ≥ 2 cm sau < 2 cm). Pacienților randomizați să primească placebo li s-a permis să treacă la tratamentul cu vorasidenib după progresia documentată radiografică a bolii, cu condiția să nu aibă nevoie de chimioterapie sau radioterapie imediată în opinia investigatorului.

Obiectivul final de eficacitate principal a fost supraviețuirea în absența progresiei bolii (SFP) determinată radiografică, așa cum a fost evaluată de BIRC conform criteriilor de evaluare în neuro-oncologie a răspunsului modificat pentru gliomul de grad scăzut (RANO-LGG) (numai progresie radiografică).

Datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii au fost echilibrate între brațele de tratament. Între cei 168 de pacienți randomizați pentru a li se administra vorasidenib, vârsta medie a fost de 41 ani (interval: 21 până la 71 ani), cu 98,8% cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani. Un singur pacient pediatric cu vârsta de 16 ani a fost randomizat pentru a primi placebo și niciun pacient cu vârsta sub 18 ani nu a fost randomizat pentru a i se administra vorasidenib. Majoritatea pacienților au fost bărbați (60,1%), 74,4% au fost de rasă albă, 3,0% de rasă asiatică, 1,2% de rasă neagră, 1,2% de altă rasă, 19,6% fără rasă raportată, 53,6% au avut un scor Karnofsky Performance Status (KPS) de 100, 45,8% au avut un scor KPS de 90-80, iar 0,6% a avut un scor KPS de 70-60. Majoritatea pacienților au avut cel puțin o intervenție chirurgicală anterioară pentru gliom (75%) și 25% au avut ≥ 2 intervenții chirurgicale anterioare. În ambele brațe, 95% dintre pacienți au avut o mutație IDH1 R132 și 5% au avut o mutație IDH2 R172.

Rezultatele de eficacitate pentru SFP sunt rezumate în Tabelul 4 și Figura 1.

Tabelul 4: Rezultate de eficacitate pentru studiul INDIGO (Studiul AG881-C-004)

Parametru de eficacitate	Voranigo 40 mg zilnic (n=168)	Placebo (n=163)
Supraviețuire fără progresie (SFP)		
Număr de evenimente, n (%)		
Progresia bolii	47 (28,0)	88 (54,0)
Deces	0	0
SFP mediană, luni (95% ÎI)^a	27,7 (17,0, NE)	11,1 (11,0, 13,7)
Rata de risc (95% ÎI)^b	0,39 (0,27, 0,56)	
Valoarea p^c	0,000000067	

Abrevieri: ÎI = Interval de încredere; NE = Nu s-a putut evalua;

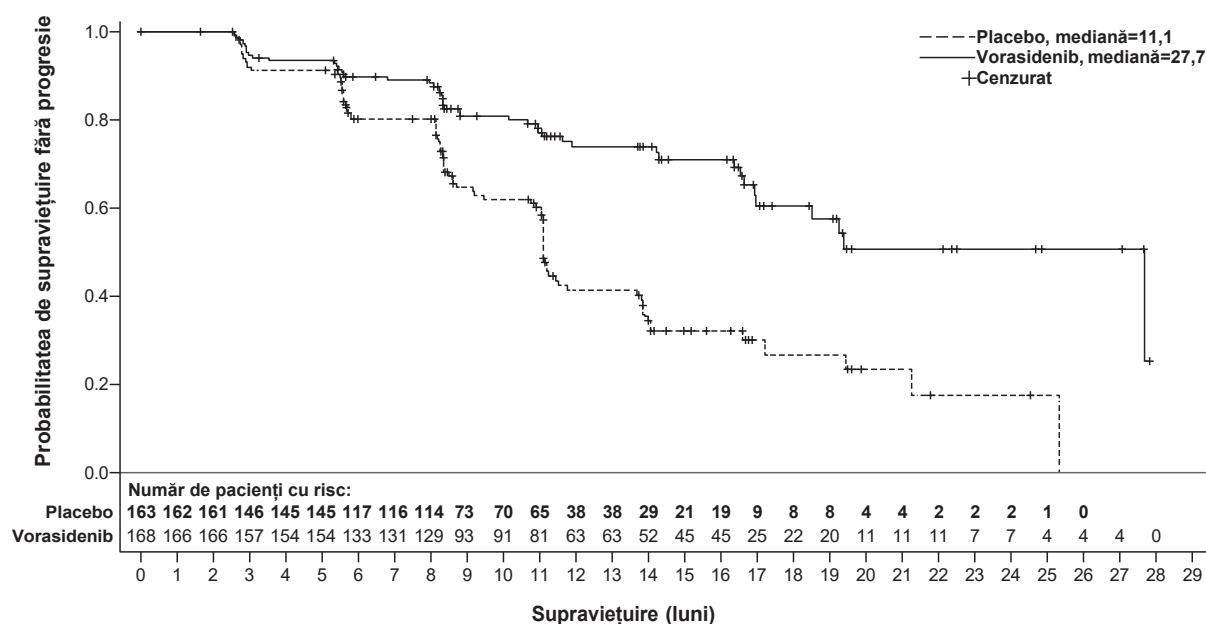
Setul complet de analiză a inclus toți pacienții care au fost randomizați.

^a Intervalul de încredere de 95% pentru mediană a fost calculat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley.

^b Estimată cu modelul de risc proporțional Cox ajustat cu următorii factori de stratificare: statusul 1p19q și dimensiunea tumorii la momentul inițial.

^c Estimată dintr-un test de rang log stratificat unilateral. SFP a fost testată la un nivel α de eficacitate unilateral de 0,000359, pe baza unei limite de eficacitate actualizate corespunzătoare fracției de informație de 82%.

Figura 1: Curbele Kaplan Meier cu privire la supraviețuirea în absența progresiei bolii conform evaluării BIRC în studiul INDIGO



O SFP actualizată prin analiza BIRC, efectuată la 96% (N = 158) dintre evenimente, a confirmat beneficiul vorasidenib comparativ cu placebo (rata de risc: 0,35 [ÎI 95%: 0,25, 0,49]). La 24 luni, rata de supraviețuire fără progresie a fost de 59% (ÎI 95%: 48,4, 67,8) în brațul cu vorasidenib și de 26% (ÎI 95%: 17,9, 35,3) în brațul placebo. Mediana SFP nu a putut fi estimată (ÎI 95%: 22,1, NE) pentru brațul vorasidenib și a fost de 11,4 (ÎI 95%: 11,1, 13,9) luni pentru brațul placebo.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani

Utilizarea vorasidenib la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani cu astrocitom sau oligodendrogliom mutant IDH1 sau IDH2 este susținută de datele farmacocinetice care

demonstrează că vârsta nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vorasidenib (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica vorasidenib a fost caracterizată la pacienți cu gliom de grad scăzut cu mutație IDH1 sau IDH2 și la subiecți sănătoși. Profilul farmacocinetic al vorasidenib este similar între pacienții cu gliom de grad scăzut și subiecții sănătoși.

Absorbție

După administrarea unei doze orale unice de 40 mg, timpul mediu până la $C_{\max}$ ($T_{\max}$) pentru vorasidenib a fost de 2,0 ore, media geometrică a $C_{\max}$ a fost de 75,4 ng/ml (coeficient de variație CV%: 44), iar media geometrică a ASC a fost de 2860 hr*ng/ml (CV%: 56). La starea de echilibru, media geometrică a $C_{\max}$ a vorasidenibului a fost de 133 ng/ml (CV%: 73), iar media geometrică a ASC a fost de 1988 hr*ng/ml (CV%: 95). La majoritatea pacienților, un al doilea vârf al concentrației plasmatice a apărut în decurs de 24 de ore după administrarea medicamentului, dar a fost mai mic decât $C_{\max}$ observată la 2 ore după administrare. Deși biodisponibilitatea absolută nu a fost determinată în mod direct, se estimează că absorbția vorasidenib este moderată până la mare pentru comprimatele filmate de 40 mg.

Raporturile de acumulare au fost de aproximativ 3,8 pentru $C_{\max}$ și 4,4 pentru ASC. Valorile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse după 2-3 săptămâni de la administrarea unei doze zilnice.

Valoarea medie a $C_{\max}$ și ASC pentru vorasidenib a crescut de 3,1 ori și, respectiv, de 1,4 ori atunci când vorasidenib a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi. Administrarea vorasidenibului împreună cu o masă cu conținut scăzut de lipide a determinat creșteri ale $C_{\max}$ și ASC ale vorasidenibului de 2,3 și, respectiv, de 1,4 ori (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Vorasidenib are un volum aparent mediu de distribuție de 3930 l (CV%: 40). Volumul de distribuție al vorasidenibului după o singură microdoză IV de 0,1 mg este de 1110 l. Frația de proteină plasmatică legată pentru vorasidenib și AGI-69460 a fost de 97%, respectiv 87%. Atât vorasidenibul, cât și AGI - 69460 prezintă legare preferențială de albumina serică față de glicoproteina acidă alfa-1. Raportul dintre sânge și plasmă al vorasidenibului este de 0,87, pentru AGI-69460 acest raport este de 1,38, iar raportul dintre tumoră și plasmă la nivel cerebral este de 1,6.

Metabolizare

Vorasidenib este metabolizat în principal de CYP1A2, cu contribuții neglijabile până la minore din partea CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5. Căile non-CYP pot contribui cu până la 30% la clearance-ul metabolic hepatic al vorasidenibului.

AGI-69460 este un metabolit activ din aval al vorasidenibului. După o doză unică de 40 mg vorasidenib administrată oral, $T_{\max}$ observat pentru metabolitul AGI-69460 a fost de 336 ore, media geometrică observată $C_{\max}$ a fost de 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), iar media geometrică a ASC_{0-t} a fost de 1172 hr*ng/ml (CV%: 61). La starea de echilibru, media geometrică AGI-69460 $C_{\min,ss}$ a fost de 111 ng/ml (CV%: 58), iar media geometrică a ASC_{0-4} la ciclul 2 ziua 1 a fost de 190 hr*ng/ml (CV%: 90).

Interacțiuni

In vitro, vorasidenib are un efect puternic de inducție asupra substraturilor sensibile ale CYP3A4 și un efect de inducție moderat asupra substraturilor sensibile ale CYP2B6 și CYP2C19 (vezi pct. 4.5).

Datele *in vitro* indică faptul că vorasidenib este un inhibitor al BCRP. Vorasidenib nu inhibă glicoproteina P (P-gp) și polipeptidul de transport hepatic al anionilor organici (OATP)1B1. *In vitro*, AGI-69460 este un inhibitor al BCRP și OATP1B3.

Vorasidenib nu este un substrat al P-gp, BCRP sau transportorilor hepatici OATP1B1 și OATP1B3.

Eliminare

Aproximativ 89% din doza radioactivă de vorasidenib administrată, folosind o formulare de pulbere în capsulă cu o biodisponibilitate absolută de < 34%, a fost recuperată în decurs de 44 zile, 85% în materiile fecale și 4,5% în urină. Cea mai mare parte a radioactivității administrate, care a fost recuperată în materiile fecale, a fost vorasidenib nemodificat (55%), în timp ce, în urină, nu a fost detectat vorasidenib nemodificat.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al vorasidenibului este de 238 ore (CV%: 57), timpul de înjumătățire efectivă este de 63,2 ore (% CV: 75) iar clearance-ul aparent mediu este 14,0 l/h (CV%: 56).

Liniaritate/non-liniaritate

După administrarea Voranigo, C_{max} și ASC ale vorasidenibului cresc proporțional între 10 și 40 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii vorasidenibului la pacienții în vârstă de până la 75 ani (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Insuficiența renală ($eGFR > 40$ ml/minut/1,73 m²) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vorasidenibului. Farmacocinetica vorasidenibului la pacienții cu $eGFR \leq 40$ ml/minut/1,73 m² sau insuficiență renală care necesită dializă nu este cunoscută.

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică moderată (clasa Child Pugh B) nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii vorasidenibului și AGI-69460. Nu au existat modificări relevante clinic ale concentrațiilor de vorasidenib total sau liber (nelegat) (s-au observat valori similare ale C_{max} pentru vorasidenib și o creștere de 26,0% a ASC_{0-t} pentru vorasidenib, în timp ce a fost observată o expunere scăzută la AGI-69460) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată după administrarea unei doze orale unice de vorasidenib 20 mg. Farmacocinetica vorasidenibului și AGI-69460 la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C) nu este cunoscută (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Altele

Nu s-au observat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii vorasidenibului în funcție de vârstă (16 până la 75 ani), rasă, etnie și greutate corporală (43,5 până la 168 kg). S-a observat că pacientele de sex feminin au o expunere la vorasidenib de 1,6 ori mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin.

Copii și adolescenți

Datele de farmacocinetică au demonstrat că vârsta nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii vorasidenibului. Expunerea la vorasidenib este de așteptat să fie similară între adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalele toxicități țintă identificate în timpul studiilor privind toxicitatea după doze repetate se referă la ficat, tractul gastrointestinal, piele, rinichi, mușchi scheletic, organe de reproducere și glandă mamară.

Vorasidenibul nu a fost genotoxic în testul *in vitro* al mutației bacteriene inverse (Ames), în testele *in vitro* ale micronucleului limfocitelor umane și în testele *in vivo* ale micronucleului măduvei osoase la șobolan. AGI-69460, metabolitul său principal circulant, nu a fost genotoxic în testul Ames, testul *in vitro* al micronucleilor limfocitelor umane și testele *in vivo* ale micronucleilor și cometelor din măduva osoasă la șobolan.

În studiul de 13 săptămâni la maimuțe, hiperplazia celulelor Kupffer a fost observată la necropsia primară și s-a agravat după perioada de recuperare la expunerea clinică de 8 ori mai mare. În plus, constatările din studiile de toxicitate la șobolan au sugerat perturbări hormonale. Astfel de constatări pot sugera un potențial risc carcinogen. Nu au fost efectuate încă studii de carcinogenitate cu vorasidenib.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la animale cu vorasidenib. Efectele asupra organelor de reproducere au fost observate în timpul studiilor de toxicitate cu doze repetate de vorasidenib administrat la șobolani. Efectele adverse asupra organelor reproducătoare feminine au inclus atrofia ovarelor, uterului, colului uterin și vaginului și variații ale ciclului estral. La șobolanii masculi s-au observat efecte asupra epididimului (resturi celulare), veziculei seminale/prostatei (atrofie) și testiculelor (greutăți, degenerare tubulară). Aceste constatări au fost observate la cea mai mică doză testată de 5 mg/kg/zi în studiul de 13 săptămâni la șobolan, rezultând un nivel de expunere de 26 de ori mai mare decât expunerea la om la o doză zilnică de 50 mg.

Vorasidenibul a determinat toxicitate embrio-fetală la femelele gestante de șobolan și iepure (incidență mai mare a resorbțiilor, osificare întârziată, malformații viscerale la rinichi și testicule la șobolan). Aceste efecte au apărut la doze mai mari comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică terapeutică. Ratele de expunere la NOAEL pentru dezvoltarea embrio-fetală la șobolan și iepure au fost de 8,0 până la 28,5 și, respectiv, 1,1 până la 4,9, în zilele de gestație 6 și 17 pentru șobolan și 6 și 19 pentru iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină silicifiată (conține celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Stearat de magneziu (E470b)

Lauril sulfat de sodiu (E487)

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Macrogol (E1521)

Cerneală de imprimare

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol (E1520)

Hipromeloză (E464)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

48 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă (PP) și căptușeală de etanșare termică prin inducție din polietilenă (PE), inclusiv trei desicantă cu silicagel în recipiente din PEÎD. Mărimea ambalajului este de 30 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită desicantul cu silicagel găsit în flaconul cu comprimate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1912/001

EU/1/25/1912/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voranigo 10 mg comprimate filmate
vorasidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 10 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător conținutul neutilizat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1912/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voranigo 10 mg comprimate filmate
vorasidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 10 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător conținutul neutilizat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1912/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Voranigo 40 mg comprimate filmate
vorasidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vorasidenib 40 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător conținutul neutilizat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1912/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA PENTRU FLACON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voranigo 40 mg comprimate filmate
vorasidenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 40 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător conținutul neutilizat.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1912/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Voranigo 10 mg comprimate filmate

Voranigo 40 mg comprimate filmate

vorasidenib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Voranigo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Voranigo
3. Cum să luați Voranigo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Voranigo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Voranigo și pentru ce se utilizează

Ce este Voranigo și cum funcționează

Voranigo este un medicament care conține substanța activă vorasidenib, împotriva cancerului.

Acesta este utilizat ca tratament pentru cancerul cerebral numit astrocitom sau oligodendrogliom la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și mai mare, care cântăresc cel puțin 40 kg, care au avut ca singur tratament o intervenție chirurgicală și care nu au nevoie de alte tratamente, cum ar fi radioterapia sau chimioterapia imediată.

Acest medicament este utilizat numai atunci când celulele canceroase au modificări ale genelor (mutații) care produc proteine, cunoscute ca IDH1 și IDH2. Medicul va face un test pentru a verifica dacă celulele au această mutație înainte de începerea tratamentului. Proteinele IDH1 și IDH2 joacă un rol important în producerea de energie pentru celule și atunci când gena IDH1 sau gena IDH2 este mutantă, aceste proteine sunt modificate și nu funcționează corect. Acest lucru duce la modificări ale celulelor care pot duce la dezvoltarea cancerului.

Substanța activă din Voranigo, vorasidenib, blochează proteinele anormale IDH1 și IDH2. La pacienții cu cancer cerebral de tipul astrocitom sau oligodendrogliom, aceste proteine nu funcționează corespunzător, determinând supraproducția unei substanțe numite 2-hidroxioglutarat (2-HG) care joacă un rol în procesul de transformare a celulelor normale în celule canceroase. Prin blocarea acestor proteine, vorasidenib oprește producția anormală de 2-HG, care ajută la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Voranigo

Nu luați Voranigo

- Dacă sunteți alergic la vorasidenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Voranigo, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți probleme cu ficatul

Monitorizarea funcției ficatului

Voranigo poate afecta modul de funcționare al ficatului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră înainte de a fi tratat cu Voranigo și, dacă este necesar, în timpul tratamentului. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau vă poate opri temporar sau permanent tratamentul. Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre următoarele, care pot fi semne și simptome ale afecțiunilor la nivelul ficatului:

- îngălbenirea pielii sau albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- pierderea apetitului alimentar
- durere în partea dreaptă sus a zonei stomacului
- senzație de slăbiciune sau oboseală

Sarcina și contracepția

Acest medicament poate dăuna copilului în timpul sarcinii. Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului.

Bărbații care utilizează Voranigo trebuie, de asemenea, să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului, dacă au parteneră care poate rămâne gravidă (vezi „Contracepția la femei și bărbați”).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani. Nu a fost studiat la această categorie de vârstă.

Voranigo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Voranigo poate afecta modul în care acționează alte medicamente și alte medicamente pot afecta modul în care acționează Voranigo.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente menționate mai jos.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse la Voranigo prin creșterea cantității de Voranigo în sânge:

- **Ciprofloxacină** (utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene)
- **Fluvoxamină** (utilizată pentru tratarea depresiei)

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Voranigo prin scăderea cantității de Voranigo din sânge:

- **Rifampicină** (utilizată pentru tratarea tuberculozei sau anumite alte infecții)
- **Fenitoină** (utilizată pentru tratarea epilepsiei)

Voranigo poate scădea eficacitatea următoarelor medicamente prin scăderea cantității acestor medicamente în sânge:

- **Alfentanil** (utilizat pentru anestezie în timpul operațiilor)
- **Carbamazepină, fosfenitoină, fenobarbital, fenitoină** (utilizate pentru tratarea convulsiilor)
- **Ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (medicamente utilizate după transplantul de organe pentru a vă ajuta să vă controlați răspunsul imun al organismului)
- **Fentanil** (utilizat pentru ameliorarea durerii severe)
- **Pimozidă** (utilizată pentru a trata gândurile și sentimentele anormale)
- **Chinidină** (utilizată pentru a trata bătaile anormale ale inimii)
- **Ibrutinib, ifosfamidă, tamoxifen** (utilizate pentru a trata anumite tipuri de cancer)
- **Buspironă** (utilizată pentru tratarea tulburărilor sistemului nervos și/sau ameliorarea anxietății)
- **Darunavir, saquinavir, tipranavir** (medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV)
- **Midazolam, triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să atenuați anxietatea)
- **Amitriptilină, dosulepină, imipramină, trimipramină** (utilizate pentru tratarea depresiei)
- **Bupropionă** (utilizată pentru a vă ajuta să renunțați la fumat)
- **Celecoxib** (utilizat pentru tratamentul artritei)
- **Repaglinidă** (utilizată pentru tratarea diabetului)
- **Rosuvastatină** (utilizată pentru scăderea colesterolului din sânge)
- **Acid valproic** (utilizat pentru tratarea epilepsiei)
- **Warfarină** (utilizată pentru tratamentul cheagurilor de sânge)
- **Medicamente contraceptive hormonale** (medicamente utilizate pentru prevenirea sarcinii, cum sunt pilulele contraceptive). Vezi secțiunea “Contracepția la femei și bărbați” de mai jos.

Este posibil ca medicamentele enumerate aici să nu fie singurele care ar putea interacționa cu Voranigo. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Sarcina

Voranigo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece ar putea dăuna copilului nenăscut. Dacă sunteți o femeie capabilă să aibă copii, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de a începe tratamentul.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă rămâneți gravidă în perioada în care luați Voranigo, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Contracepția la femei și bărbați

Voranigo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece ar putea dăuna copilului nenăscut. Femeile care ar putea rămâne gravide sau bărbații cu parteneri care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Voranigo și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Voranigo poate opri contraceptivele hormonale (cum sunt pilulele contraceptive, plasturii contraceptivi sau implanturile) să funcționeze corect. Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră utilizați un contraceptiv hormonal, de asemenea, trebuie să utilizați o metodă tip barieră (cum ar fi prezervativele sau diafragma) pentru a evita sarcina.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre metodele contraceptive potrivite pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Voranigo trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Voranigo și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Voranigo vă poate afecta capacitatea de a avea un copil. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Voranigo să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Voranigo conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (găsită în lapte sau produse lactate). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

Voranigo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum să luați Voranigo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți (12 ani și peste) este de:

- Pentru pacienții cu greutatea de cel puțin 40 kg, luați **40 mg (un comprimat de 40 mg)** o dată pe zi.
- Pacienții care cântăresc mai puțin de 40 kg nu trebuie să ia Voranigo.

Dacă manifestați anumite reacții adverse în timp ce luați Voranigo (vezi pct. 4 "Reacții adverse posibile"), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau vă poate opri temporar sau definitiv tratamentul. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați Voranigo fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Cum și când să luați Voranigo

- Voranigo se administrează pe cale orală o dată pe zi. Ar trebui să încercați să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu divizați, sfărâmați sau mestecați comprimatul, este posibil să nu primiți doza completă de care aveți nevoie decât dacă înghițiți un comprimat întreg.
- Nu mâncați alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 1 oră după ce luați comprimatul.
- Dacă vomitați după ce ați luat doza obișnuită, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora programată.

Nu înghițiți pachetul cu desicant găsit în flacon.

Dacă luați mai mult Voranigo decât trebuie

Dacă luați accidental prea multe comprimate, contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență.

Dacă uitați să luați Voranigo

Aveți grijă să nu uitați o doză de Voranigo. Dacă omiteți o doză cu mai puțin de 6 ore, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi luați următoarea doză la ora programată. Dacă omiteți o doză cu mai mult de 6 ore, trebuie să săriți peste doză și să așteptați să luați doza următoare la ora programată.

Dacă încetați să luați Voranigo

Nu încetați să luați Voranigo decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru. Este important să luați Voranigo în fiecare zi atât timp cât vi-l prescrie medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse grave

Dacă prezentați orice reacții adverse grave, încetați să luați acest medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate opri tratamentul temporar sau definitiv.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creștere a cantității enzimelor hepatice măsurată în analizele de sânge (vezi pct. 2, „Monitorizarea funcției ficatului”)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- O afecțiune în care sistemul imunitar al organismului dumneavoastră atacă ficatul din greșeală (hepatită autoimună); aceasta poate duce la afectarea ficatului
- Moartea celulelor ficatului (necroză hepatică)
- Incapacitatea ficatului de a funcționa corespunzător (insuficiență hepatică)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Semne și simptome de afectare a ficatului cauzată de medicament (vezi pct. 2, „Monitorizarea funcției ficatului”)
- Inflamație bruscă a ficatului (hepatită acută)

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri abdominale (dureri de burtă)
- Diaree
- Scădere a numărului de trombocite din sânge, componente care ajută la coagularea sângelui; aceasta poate provoca sângerări și vânătăi
- Oboseală
- Amețeală (amețeală ușoară)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Creșterea valorii bilirubinei în sânge, o substanță galbenă rezultată din descompunerea pigmentului sanguin (vezi pct. 2, „Monitorizarea funcției ficatului”)
- Creștere a cantității de zahăr în sânge (hiperglicemie)
- Scădere a apetitului
- Valori scăzute de fosfat în sânge, măsurate în analizele de sânge (hipofosfatemie); aceasta poate provoca confuzie sau slăbiciune musculară
- Dificultate la respirație
- Boală în care acidul din stomac se ridică în esofag

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Voranigo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Voranigo

Substanța activă este vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 10 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).
- Voranigo 40 mg: Fiecare comprimat filmat conține vorasidenib 40 mg (sub formă de acid hemicitric, hemihidrat).

Celelalte componente sunt:

- Conținutul comprimatului: celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină silicifiată, stearat de magneziu (E470b) și lauril sulfat de sodiu (E487)
 - Film: hipromeloză, dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat și macrogol (E1521)
 - Cerneală de imprimare: oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520) și hipromeloză (E464)
- Vezi pct. 2 “Voranigo conține lactoză” și “Voranigo conține sodiu”.

Cum arată Voranigo și conținutul ambalajului

comprimate filmate 10 mg

- Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu ‘10’ pe o față.

comprimate filmate 40 mg

- Comprimate alungite, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu ‘40’ pe o față.

Voranigo este disponibil într-un flacon din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 30 comprimate filmate și 3 recipiente cu desicant. Flacoanele sunt ambalate într-o cutie de carton. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

Fabricantul

Servier (Ireland) Industries Ltd.
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB Servier Pharma
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh /Tel: +358 (0)40 901 2978

Sverige

Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente.