

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voranigo 10 mg филмирани таблетки

Voranigo 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Voranigo 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ворасидениб (vorasidenib) (като хемицитрат, хемихидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 0,60 mg лактоза (вж. точка 4.4).

Voranigo 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ворасидениб (vorasidenib) (като хемицитрат, хемихидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат, еквивалентна на 2,39 mg лактоза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Voranigo 10 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели кръгли таблетки с диаметър 6 mm, с отпечатан надпис „10“ от едната страна.

Voranigo 40 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели продълговати таблетки с дължина 14,8 mm и ширина 6,3 mm, с отпечатан надпис „40“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Voranigo като монотерапия е показан за лечение на астроцитомии или олигодендроглиомии степен 2, при които преимуществено няма контрастно усилване, с R132 мутация на IDH1 или R172 мутация на IDH2 при възрастни и юноши на 12 и повече години, чието тегло е поне 40 kg, които са претърпели само хирургична интервенция и при които няма спешна необходимост от прилагане на лъчетерапия или химиотерапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат Voranigo, пациентите трябва да имат потвърдена с помощта на подходящ диагностичен тест R132 мутация на изоцитрат дехидрогеназа-1 (IDH1) или R172 мутация на изоцитрат дехидрогеназа-2 (IDH2). Наличието на R132 мутация на IDH1 или R172 мутация на IDH2 трябва да се оцени с помощта на *in vitro* диагностично медицинско изделие (ИВДМИ) с CE маркировка и със съответното предназначение. При липса на *in vitro* диагностично медицинско изделие (ИВДМИ) с CE маркировка, наличието на R132 мутация на IDH1 или R172 мутация на IDH2 трябва да се оцени с помощта на алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза Voranigo при възрастни и юноши на 12 и повече години е 40 mg веднъж дневно за пациенти с тегло поне 40 kg. Не може да бъде дадена препоръка за дозата при пациенти с тегло под 40 kg поради липса на клинични данни за тази популация.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до поява на непоносимост от страна на пациента.

Пропуснати или отложени дози

Ако една доза е пропусната или не е приета в обичайното време, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в рамките на 6 часа след пропускането на дозата. Следващата доза трябва да се приеме в обичайното определено време.

Ако една доза е пропусната и са изминали повече от 6 часа от времето за прием, тя трябва да се прескочи, а следващата доза трябва да се приеме в обичайното определено време.

Ако една доза е повърната, не трябва да се приемат заместващи таблетки. Таблетките трябва да се приемат както обикновено на следващия ден.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение и наблюдение

Пълната кръвна картина и биохимичните показатели на кръвта, включително чернодробните ензими, трябва да се оценяват преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите 2 месеца от лечението, последвани от веднъж месечно през първите 2 години от лечението, а след това – ако е клинично показано. При някои пациенти може да се наложи по-често и по-продължително наблюдение (вж. точка 4.4).

Модифициране на дозата поради нежелани реакции

Възможно е да се наложи прекъсване или намаляване на дозата от съображения, свързани с индивидуална безопасност и поносимост. Препоръчителните нива на намаляване на дозата са представени в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни нива на намаляване на дозата

Дозово ниво	Доза и схема	Брой таблетки и количество на активното вещество в дозова единица
Начална доза	40 mg веднъж дневно	Една таблетка от 40 mg/веднъж дневно
Първо намаляване на дозата	20 mg веднъж дневно	Две таблетки по 10 mg/веднъж дневно
Второ намаляване на дозата	10 mg веднъж дневно	Една таблетка от 10 mg/веднъж дневно

Препоръчителните промени на дозата Voranigo и препоръчителните мерки за овладяване на нежеланите реакции са представени в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата на Voranigo и препоръчителни мерки за овладяване на нежеланите реакции

Нежелана реакция	Тежест ^a	Мерки за овладяване и промени на дозата
Хепатотоксичност (повишена ALT или AST) (вж. точка 4.4)	Степен 1 Повишена ALT или AST > ГГН до 3 x ГГН <i>без</i> едновременно повишаване на нивото на общия билирубин > 2 x ГГН	Да се продължи приема на Voranigo с досегашната доза. Проследяване на нивата на чернодробните ензими всяка седмица до тяхното възстановяване до < степен 1.
	Степен 2 Повишена ALT или AST > 3 до 5 x ГГН <i>без</i> едновременно повишаване на нивото на общия билирубин > 2 x ГГН	<u>Първа проява:</u> да се спре приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до ≤ степен 1 или до изходното ниво. - При възстановяване след ≤ 28 дни да се възобнови приемът на Voranigo със същата доза. - При възстановяване след > 28 дни да се възобнови приемът на Voranigo с намалена доза (вж. таблица 1). <u>Следваща проява:</u> да се спре приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до ≤ степен 1 или до изходното ниво и да се възобнови приемът на Voranigo в намалена доза (вж. таблица 1).
	Степен 3 Ниво на ALT или AST > 5 до 20 x ГГН <i>без</i> едновременно повишаване на нивото на общия билирубин > 2 x ГГН	<u>Първа проява:</u> да се спре приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до ≤ степен 1 или до изходното ниво. При възстановяване след ≤ 28 дни да се възобнови приемът на Voranigo с намалена доза (вж. таблица 1).

		Ако не настъпи възстановяване след ≤ 28 дни, приемът на Voranigo се прекратява окончателно. <u>Следваща проява:</u> да се прекрати окончателно приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до $\leq$ степен 1 или до изходното ниво.
	Степен 2 или 3 Всякакво ниво на ALT или AST > 3 до $20 \times$ ГГН с едновременно повишаване на нивото на общия билирубин $> 2 \times$ ГГН при липсата на категорично алтернативно обяснение ^b	Да се прекрати окончателно приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до $\leq$ степен 1 или до изходното ниво.
	Степен 4 Всякакво ниво на ALT или AST $> 20 \times$ ГГН	Да се прекрати окончателно приемът на Voranigo и да се проследяват нивата на чернодробните ензими два пъти седмично до възстановяване до $\leq$ степен 1 или до изходното ниво.
Други нежелани реакции	Степен 3	<u>Първа проява:</u> да се спре приемът на Voranigo до възстановяване до $\leq$ степен 1 или до изходното ниво. Да се възобнови приемът на Voranigo с намалена доза (вж. таблица 1). <u>Следваща проява:</u> приемът на Voranigo се прекратява окончателно.
	Степен 4	Приемът на Voranigo се прекратява окончателно.

Съкращения: ALT = аланинаминотрансфераза; AST = аспартатаминотрансфераза; ГГН = горна граница на нормата

^a Степента на нежеланите реакции е определена според Общи критерии за терминология на нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE), версия 5.0.

^b Ако се установи алтернативна етиология, да се обмисли възобновяване на лечението с Voranigo с намалена доза (вж. таблица 1) след възстановяване до степен 1 или до изходното ниво.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на началната доза при пациенти с бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Фармакокинетиката на ворасидениб и на метаболита AGI-69460 не е проучвана при пациенти с eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² или с бъбречно увреждане, при което се налага провеждане на диализа. Ворасидениб не трябва да се използва при пациенти с eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² или такива, при които се налага провеждане на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на началната доза при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Фармакокинетиката на ворасидениб и AGI-69460 не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Ворасидениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Липсват клинични данни при деца на възраст от 12 години до < 18 години (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Voranigo е предназначен за перорална употреба.

Таблетките трябва да се приемат веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден. Пациентите не трябва да се хранят поне 2 часа преди и 1 час след приема на Voranigo (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като липсват данни, които да потвърждават, че лекарственият продукт е със сходна бионаличност след извършване на манипулации с таблетките.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с ворасидениб, се съобщава за повишаване на нивата на чернодробните ензими, включително на аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) > 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН), заедно с повишаване на нивото на общия билирубин > 2 пъти над ГГН (вж. точка 4.8). При един пациент, лекуван с ворасидениб, са наблюдавани чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза, а при друг пациент, лекуван с ворасидениб, е наблюдаван автоимунен хепатит.

Чернодробните ензими (включително ALT, AST и гама-глутамилтрансфераза (ГГТ)) и общият билирубин трябва да се проследяват преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първите 2 месеца от лечението, последвани от веднъж месечно през първите 2 години от лечението, а след това – ако е клинично показано. Трябва да се обмисли извършване на ежеседмично проследяване при повишаване на ALT или AST ≤ 3 пъти ГГН. В зависимост от тежестта на отклоненията в резултатите от изследванията на чернодробните ензими дозата

трябва да се запази, или да се намали, или лечението трябва окончателно да се прекрати (вж. точка 4.2).

Риск от канцерогенност

Находките при животни предполагат потенциален канцерогенен риск (особено за черния дроб, вж. точка 5.3). Все още не са провеждани проучвания за канцерогенности данните за дългосрочна клинична безопасност са недостатъчни. Поради това не може да бъде изключен риск от канцерогенност при хора.

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Ворасидениб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на жени по време на бременност. Препоръчва се жените с детероден потенциал да направят тест за бременност преди започване на лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 2 месеца след последната доза. Жените, които планират да заченат дете, трябва да бъдат посъветвани да проведат консултация със специалист по репродуктивна медицина.

Ворасидениб може да намали концентрациите на хормоналните контрацептиви, поради което се препоръчва едновременно употреба на бариерен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 2 месеца след последната доза (вж. точки 4.5 и 4.6).

Пациенти от мъжки пол

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 2 месеца след последната доза. Преди лечението мъжете трябва да потърсят консултация относно криоконсервация на сперматозоиди (вж. точка 4.6).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на ворасидениб не са установени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Ворасидениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със съществуваща тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), като тази популация пациенти трябва да бъде наблюдавана внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката и безопасността на ворасидениб не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане ($eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) или с бъбречно увреждане, при което се налага провеждане на диализа. Ворасидениб не трябва да се използва при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лактоза

Voranigo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на резултатите от *in vitro* експерименти ворасидениб е силен индуктор, действащ чрез активиране на прегнан X рецептора (PXR), и може да окаже влияние върху плазмената експозиция на съпътстващо прилагани лекарства, които се метаболизират или транспортират от ензими или транспортери, чиято експресия се медира от PXR.

Ефект на други лекарствени продукти върху ворасидениб

Мощни инхибитори на CYP1A2

При съпътстващо приложение на ворасидениб с мощни инхибитори на CYP1A2 (флувоксамин и ципрофлоксацин) плазмената концентрация на ворасидениб може да се повиши. По време на лечението с ворасидениб трябва да се избягва съпътстващо приложение на мощни инхибитори на CYP1A2 и да се обмисли използване на алтернативни средства, които не са мощни инхибитори на CYP1A2.

В *in vivo* проучване за лекарствените взаимодействия при съпътстващо приложение на 20 mg ворасидениб с мощен инхибитор на CYP1A2 (500 mg ципрофлоксацин два пъти дневно в продължение на 14 дни) максималната плазмена концентрация (C_{max}) на ворасидениб се повишава с 29%, а площта под кривата плазмена концентрация време (AUC) – със 153%.

Умерени индуктори на CYP1A2

При съпътстващо приложение на ворасидениб с умерени индуктори на CYP1A2 (фенитоин и рифампицин) плазмената концентрация на ворасидениб може да се понижи. По време на лечението с ворасидениб трябва да се обмисли използване на алтернативни средства, които не са умерени индуктори на CYP1A2.

Средства за намаляване на стомашната киселинност

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ворасидениб след съпътстващото му приложение с омепразол – средство за намаляване на стомашната киселинност.

Ефект на ворасидениб върху други лекарствени продукти

Субстрати на цитохром P450 (CYP) с тесен терапевтичен индекс

При съпътстващо приложение на ворасидениб със субстрати на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (включително, но не само, амитриптилин, алфентанил, карбамазепин, циклоспорин, досулепин, еверолимус, фентанил, фосфенитоин, ифосфамид, имипрамин, фенобарбитал, фенитоин, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус, тамоксифен, тримипрамин, валпроева киселина и варфарин) плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се понижат. Съпътстващото приложение на субстрати на тези ензими с тесен терапевтичен индекс трябва да се избягва при пациенти, приемащи ворасидениб.

Чувствителни субстрати на CYP ензимите, които не са с тесен терапевтичен индекс

При съпътстващото приложение на ворасидениб с чувствителни субстрати на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4, които не са с тесен терапевтичен индекс (включително, но не само, бупропион, буспирон, цефексоксиб, дарунавир, ибрутиниб, мидазолам, репаглинид, саквинавир, типранавир и триазолам), плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се понижат. По време на лечението с ворасидениб трябва да се обмисли използване на алтернативни средства, които не са чувствителни субстрати на тези ензими.

Взаимодействия с транспортери

In vitro ворасидениб е инхибитор на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) (вж. точка 5.2). Трябва да се подхожда с внимание при прилагането на ворасидениб със субстрати на BCRP (включително, но не само, розувастатин).

Хормонални контрацептиви

Ворасидениб може да намали концентрациите на хормоналните контрацептиви, поради което се препоръчва едновременна употреба на бариерен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 2 месеца след последната доза (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Преди започване на лечението с ворасидениб се препоръчва на жените с детероден потенциал да се направи тест за бременност (вж. точка 4.4).

Жените с детероден потенциал и мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 2 месеца след последната доза. Тъй като ефектът на ворасидениб върху метаболизма и ефикасността на системно действащите хормонални контрацептиви не е проучен, трябва да се прилагат бариерни методи като втора форма на контрацепция с цел предпазване от забременяване (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ворасидениб при бременни жени. Проучванията при животни показват токсичност за ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3).

Ворасидениб не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените с детероден потенциал и пациентите мъже с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали ворасидениб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението и в продължение на поне 2 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ворасидениб върху фертилитета при хора. По време на проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени с женски и мъжки животни, са наблюдавани находки в репродуктивните органи (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези ефекти не е известна. Пациентите от мъжки и женски пол, които планират да заченат дете, трябва да бъдат посъветвани да проведат консултация със специалист по репродуктивна медицина, като преди лечението мъжете трябва да потърсят съвет относно криоконсервация на сперматозоиди (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ворасидениб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции, включително отклонения в лабораторните показатели, са повишена ALT (59,3%), повишена AST (45,5%), повишена GGT (37,7%), умора (36,5%) и диария (24,6%).

Най-честите нежелани реакции степен ≥ 3 са повишена ALT (9,6%), повишена AST (4,2%) и повишена GGT (3,0%).

Сериозни нежелани реакции на повишена ALT, са наблюдавани при 0,6% от пациентите, получавали Voranigo.

За окончателно прекратяване на лечението с ворасидениб поради повишена ALT степен ≥ 3 се съобщава при 3,0% от пациентите.

Прекъсвания на приема поради нежелана реакция са настъпили при 18,6% от пациентите, лекувани с ворасидениб. Най-честите нежелани реакции, при които се налага прекъсване на приема, са повишена ALT (14,4%) и повишена AST (6,0%).

Намалявания на дозата ворасидениб поради нежелана реакция са настъпили при 9,6% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, при която се налага намаляване на дозата, е повишена ALT (7,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ворасидениб, са изброени по-долу в таблица 3 по системо-органен клас по MedDRA и по честота.

Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ворасидениб, в изпитването INDIGO (проучване AG881-C-004) (N = 167)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Понижен брой на тромбоцитите ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипергликемия
		Намален апетит
		Хипофосфатемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
		Коремна болка
	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена аланинаминотрансфераза ^a
		Повишена аспартатаминотрансфераза ^a
		Повишена гама-глутамилтрансфераза ^a

	Чести	Повишена алкална фосфатаза ^a
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора

^a Отклонението в лабораторен показател е определено като нововъзникнало или влошено при стойност на показателя различна с поне една степен в сравнение с изходното ниво, или при неизвестно изходно ниво.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нарушения

В проучването AG881-C-004 от 167 пациенти, лекувани с ворасидениб, при 18,6% е възникнала повишена ALT > 3 пъти над ГГН, а при 8,4% – повишена AST > 3 пъти над ГГН. Сред тези пациенти при 1,2% са възникнали едновременно повишени ALT или AST > 3 пъти над ГГН и на общия билирубин > 2 пъти над ГГН. Повишаването на нивата на чернодробните ензими и на билирубин е преходно и намалява или отшумява при промяна на дозата или при окончателно прекратяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4). При един пациент, лекуван с ворасидениб, са наблюдавани чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза, а при друг пациент, лекуван с ворасидениб, е наблюдаван автоимунен хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране токсичността вероятно ще се прояви като обостряне на нежеланите реакции, свързани с ворасидениб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да им бъде осигурено подходящо поддържащо лечение (вж. точки 4.2 и 4.4). Няма специфичен антидот за предозиране на ворасидениб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други антинеопластични средства
АТС код: L01XM04

Механизъм на действие

Ворасидениб е инхибитор, който таргетира мутиралите ензими IDH1 и IDH2. При пациенти с астроцитом или олигодендроглиом мутациите на IDH1 и IDH2 водят до свръхпроизводство на онкогенния метаболит 2-хидроксиглутарат (2-HG), в резултат на което се нарушава клетъчната диференциация, а това стимулира онкогенезата. Инхибирането на мутиралите протеини IDH1- и IDH2- от ворасидениб инхибира абнормното производство на 2-HG, което води до диференциация на злокачествените клетки и до намаляване на тяхната пролиферация. Не са провеждани предклинични проучвания за изследване на способността на ворасидениб да намалява размера на тумора.

Фармакодинамични ефекти

Наблюдавано е, че терапевтичната дневна доза ворасидениб понижава концентрациите на 2-HG в тумора при участници с глиом с мутация на IDH1 или IDH2.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ворасидениб са били оценени в изпитването INDIGO – рандомизирано (1:1), многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при 331 възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години с тегло ≥ 40 kg. За включване в изпитването е трябвало пациентите да имат астроцитом втора степен или олигодендроглиом, определено по критериите на C3O от 2016 г., с R132 мутация на IDH1 или R172 мутация на IDH2, да са претърпели хирургична операция, включително биопсия, субтотална резекция или цялостна резекция като единствено лечение, и по мнение на изследователя да не са имали спешна необходимост от прилагане на химиотерапия или лъчетерапия. Включени са пациенти с оценено чрез ЯМР, измеримо заболяване без контрастно усилване, потвърдено от заслепената независима комисия за преглед (BIRC). Пациенти с централно потвърдено заболяване с контрастно усилване е било възможно да се включат, при условие че усилването е минимално, не е нодуларно, не е измеримо и не се е променило между последните две образни изследвания. От изпитването INDIGO са били изключени пациенти, които са получавали предходно противораково лечение, включително химиотерапия или лъчетерапия. Статусът на мутацията на IDH1 или IDH2 е бил определен проспективно с помощта на Oncomine Dx Target Test.

Пациентите са били рандомизирани да получават или ворасидениб 40 mg перорално веднъж дневно, или съответстващо плацебо до настъпване на рентгенографска прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Рандомизацията е била стратифицирана по локален статус на 1p19q (с коделеция или без коделеция) и по размер на тумора на изходното ниво (диаметър ≥ 2 cm или < 2 cm). Пациентите, които са били рандомизирани да получават плацебо, са имали право да преминат на лечение с ворасидениб след документирана рентгенографска прогресия на заболяването, при условие че по мнение на изследователя не са имали спешна необходимост от прилагане на химиотерапия или лъчетерапия.

Първичният резултат за ефикасност е преживяемост без рентгенографска прогресия (PFS), оценена от BIRC в съответствие с модифицираните критерии за оценка на отговора в невроонкологията за нискостепенен глиом (RANO-LGG) (само рентгенографска прогресия).

Демографските данни на пациентите и характеристиките на заболяването са били балансирани в терапевтичните рамена. Медианата на възрастта при 168 пациенти, рандомизирани да получават ворасидениб, е била 41 години (диапазон: 21 до 71 години), като 98,8% от тях са били на възраст 18 – 64 години. Един-единствен педиатричен пациент на 16-годишна възраст е бил рандомизиран да получава плацебо, а нито един пациент на възраст под 18 години не е бил рандомизиран да получава ворасидениб. По-голямата част от пациентите са били мъже (60,1%), 74,4% са били от бялата раса, 3,0% – от азиатски произход, 1,2% – чернокожи, 1,2% – други, а 19,6% не са съобщили; 53,6% са били със скор на функционалния статус по Karnofsky (KPS) 100, 45,8% – с KPS скор 90 – 80, а 0,6% – с KPS скор 70 – 60. Повечето пациенти са претърпели поне една предходна хирургична операция за лечение на глиом (75%), а 25% са претърпели ≥ 2 предходни хирургични операции. И в двете рамена 95% от пациентите са имали R132 мутация на IDH1, а 5% са имали R172 мутация на IDH2.

Резултатите за ефикасност за PFS са обобщени в таблица 4 и фигура 1.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в изпитването INDIGO (проучване AG881-C-004)

Параметър за ефикасност	Voranigo 40 mg дневно (n=168)	Плацебо (n=163)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Брой събития, n (%)		
Прогресия на заболяването	47 (28,0)	88 (54,0)
Смърт	0	0
Медиана на PFS, месеци (95% CI) ^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-стойност ^b	0,000000067	

Съкращения: CI = доверителен интервал; NE = не може да се определи

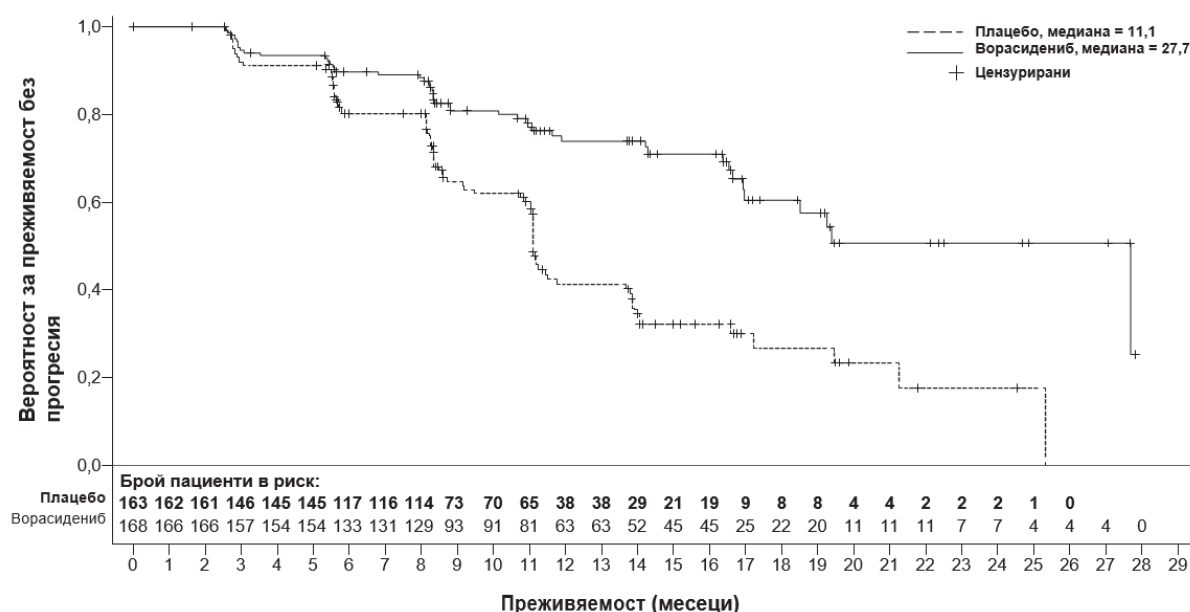
Цялата анализирана популация включва всички пациенти, които са били рандомизирани.

^a 95% доверителен интервал за медианата е бил изчислен по метода на Brookmeyer и Crowley.

^b Оценен с помощта на модела на Cox за пропорционалност на риска, коригиран за следните стратификационни фактори: статус на 1p19q и размер на тумора на изходното ниво.

^b Оценена от едностранен стратифициран log-rank тест. PFS е била тествана при едностранно ниво на ефикасност $\alpha = 0,000359$ въз основа на актуализирана граница за ефикасност, съответстваща на 82% информационна фракция.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според прегледа на BIRC в изпитването INDIGO



Актуализираните стойности на PFS според анализа на BIRC, извършен при 96% (N = 158) от събитията, потвърждават ползата от ворасидениб в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,35 [95% CI: 0,25; 0,49]). След 24 месеца процентната стойност на преживяемостта без прогресия е била 59% (95% CI: 48,4; 67,8) в рамото на ворасидениб и 26% (95% CI: 17,9; 35,3) в рамото на плацебо. Медианата на PFS не може да се определи (95% CI: 22,1; NE) за рамото на ворасидениб, а за рамото на плацебо е била 11,4 (95% CI: 11,1; 13,9) месеца.

Педиатрична популация

Юноши на възраст от 12 до под 18 години

Употребата на ворасидениб при пациенти на възраст от 12 до под 18 години с астроцитом или олигодендроглиом с мутация на IDH1 или IDH2 се потвърждава от фармакокинетични данни, с които се доказва, че възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ворасидениб (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ворасидениб е характеризирана при пациенти с нискостепенен глиом с мутация на IDH1 или IDH2 и при здрави участници. Фармакокинетичният профил на ворасидениб при пациенти с нискостепенен глиом е сходен с профила му при здрави участници.

Абсорбция

След единична перорална доза от 40 mg медианата на времето за достигане на $C_{\max}$ ($T_{\max}$) за ворасидениб е 2,0 часа, средногеометричната стойност на $C_{\max}$ е 75,4 ng/ml (CV%: 44), а средногеометричната стойност на AUC е 2 860 hr*ng/ml (CV%: 56). В стационарно състояние средногеометричната стойност на $C_{\max}$ на ворасидениб е 133 ng/ml (CV%: 73), а средногеометричната стойност на AUC е 1 988 hr*ng/ml (CV%: 95). При повечето пациенти вторият пик на плазмената концентрация възниква в рамките на 24 часа след приложението на лекарството, но е по-нисък от наблюдаваната стойност на $C_{\max}$ 2 часа след приема на дозата. Въпреки че не е извършвано пряко определяне на абсолютната бионаличност, абсорбцията на ворасидениб се оценява като умерена до висока за таблетките от 40 mg.

Коефициентът на кумулиране е приблизително 3,8 за $C_{\max}$ и 4,4 за AUC. Плазмени нива в стационарно състояние се достигат 2 до 3 седмици след прилагане веднъж дневно.

Средните стойности на $C_{\max}$ и AUC на ворасидениб се увеличават съответно с 3,1 пъти и 1,4 пъти, когато ворасидениб се прилага с храна с високо съдържание на мазнини. Прилагането на ворасидениб с храна с ниско съдържание на мазнини води до увеличаване на $C_{\max}$ и AUC на ворасидениб съответно 2,3 и 1,4 пъти (вж. точка 4.2).

Разпределение

Ворасидениб има среден привиден обем на разпределение 3 930 l (CV%: 40). Обемът на разпределение на ворасидениб след единична интравенозна микродоза от 0,1 mg е 1 110 l. Фракцията на свързан с плазмени протеини ворасидениб и AGI-69460 е съответно 97% и 87%. Както при ворасидениб, така и при AGI-69460 се демонстрира преференциално свързване със серумния албумин пред алфа-1 киселинния гликопротеин. Съотношението кръв/плазма на ворасидениб е 0,87, съотношението кръв/плазма на AGI-69460 е 1,38, а съотношението мозъчен тумор/плазма за ворасидениб е 1,6.

Биотрансформация

Ворасидениб се метаболизира предимно чрез CYP1A2 с незначителен до малък принос на CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5. Пътищата, различни от CYP, може да допринесат за до 30% от метаболитния клирънс на ворасидениб в черния дроб.

AGI-69460 е активен метаболит на ворасидениб, образуван на по-късен етап от метаболитния път. След еднократна перорална доза от 40 mg ворасидениб наблюдаваната стойност на $T_{\max}$ за метаболита AGI-69460 е 336 часа, наблюдаваната средногеометрична стойност на $C_{\max}$ е 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), а средногеометричната стойност на AUC_{0-t} е 1 172 hr*ng/ml (CV%: 61). В стационарно състояние средногеометричната стойност на $C_{\min,ss}$

на AGI-69460 е 111 ng/ml (CV%: 58), а средноегеометричната стойност на AUC_{0-4} в ден 1 от цикъл 2 е 190 hr*ng/ml (CV%: 90).

Взаимодействия

In vitro ворасидениб има силен индукционен ефект върху чувствителни субстрати на CYP3A4 и умерен индукционен ефект върху чувствителни субстрати на CYP2B6 и CYP2C19 (вж. точка 4.5).

Данните от *in vitro* проучвания показват, че ворасидениб е инхибитор на BCRP. Ворасидениб не инхибира Р-гликопротеина (P-gp) и чернодробния транспортер на органични аниони (OATP)1B1. *In vitro* AGI-69460 е инхибитор на BCRP и OATP1B3.

Ворасидениб не е субстрат на P-gp, BCRP или на чернодробните транспортери OATP1B1 и OATP1B3.

Елиминиране

Приблизително 89% от приложената радиоактивна доза ворасидениб, при използване на състав под формата на прах в капсула с абсолютна бионаличност < 34%, е възстановена за 44 дни като 85% във фекалиите и 4,5% в урината. По-голямата част от приложената радиоактивна доза, възстановена във фекалиите, е непроменен ворасидениб (55%), докато в урината не е открит непроменен ворасидениб.

Средният терминален полуживот на ворасидениб е 238 часа (CV%: 57), ефективният полуживот е 63,2 часа (CV%: 75), а средният привиден клирънс е 14,0 l/h (CV%: 56).

Линейност/нелинейност

След прилагане на Voranigo C_{max} и AUC на ворасидениб нарастват пропорционално между 10 и 40 mg.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ворасидениб при по-възрастни пациенти на възраст до 75 години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Наличието на бъбречно увреждане ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ворасидениб. Фармакокинетиката на ворасидениб при пациенти с $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m² или с бъбречно увреждане, при което се налага провеждане на диализа, е неизвестна.

Чернодробно увреждане

Умерената степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ворасидениб и на AGI-69460. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане след единична перорална доза 20 mg ворасидениб не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на общия или на несвързания ворасидениб (наблюдавани са сходни стойности на C_{max} на ворасидениб и увеличение с 26,0% на AUC_{0-4} на ворасидениб едновременно с намалена експозиция на AGI-69460). Фармакокинетиката на ворасидениб и AGI-69460 при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) е неизвестна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Други

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ворасидениб в зависимост от възрастта (16 до 75 години), расата, етническата принадлежност и телесното тегло (43,5 до 168 kg). При пациентите от женски пол се наблюдава 1,6 пъти по-висока експозиция на ворасидениб в сравнение с пациентите от мъжки пол.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни показват, че възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ворасидениб. Очаква се експозицията на ворасидениб да бъде сходна при възрастни и при юноши на възраст 12 и повече години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Основните прояви на токсичност към таргетни органи, идентифицирани по време на проучвания за токсичност при многократно прилагане, засягат черния дроб, стомашно-чревния тракт, кожата, бъбреците, скелетните мускули, репродуктивните органи и млечната жлеза.

Ворасидениб не е генотоксичен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames), *in vitro* микронуклеарен тест в човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък на плъхове. AGI-69460, основният му циркулиращ метаболит, не е генотоксичен при теста на Ames, при *in vitro* микронуклеарния тест в човешки лимфоцити, при *in vivo* микронуклеарния тест в костен мозък на плъхове, както и при кометен анализ.

В 13-седмично проучване при маймуни е наблюдавана хиперплазия на Купферовите клетки при първичната аутопсия и влошаване при останалите животни след период на възстановяване при експозиция, 8 пъти по-висока от клиничната експозиция. В допълнение резултатите от проучванията за токсичност при плъхове предполагат наличието на хормонални смущения. Възможно е тези находки да показват наличие на потенциален риск от канцерогенност. Все още не са провеждани проучвания за канцерогенност на ворасидениб.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни при прием на ворасидениб. По време на проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи след приложение на ворасидениб при плъхове. Нежеланите реакции, свързани с женските репродуктивни органи, включват атрофия на яйчниците, матката, шийката на матката и влагалището и промени в естралния цикъл. При мъжки плъхове са наблюдавани ефекти върху епидидима (клетъчен дебрис), семенното мехурче/простатата (атрофия) и тестисите (тегло, тубулна дегенерация). Тези находки са наблюдавани при най-ниската тествана доза 5 mg/kg/ден в 13-седмичното проучване при плъхове, която води до експозиция, 26 пъти по-висока от експозицията на хора при дневна доза от 50 mg.

Ворасидениб причинява ембриофетална токсичност при бременни плъхове и зайци (по-висока честота на резорбция, забавена осификация, висцерални малформации на бъбреците и на тестисите при плъхове). Тези ефекти възникват при дози, които са по-високи от терапевтичната дневна доза, получавана от пациентите. Съотношението на експозицията при NOAEL за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци е съответно от 8,0 до 28,5 и от 1,1 до 4,9, измерено на 6-ия и 17-ия гестационен ден при плъхове и на 6-ия и 19-ия гестационен ден при зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Силицицирана микрокристална целулоза (съдържа микрокристална целулоза и силициев диоксид, колоиден безводен)
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев лаурилсулфат (E487)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол (E1521)

Печатно мастило

Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Хипромелоза (E464)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова (PP) капачка и индукционно запечатване с фолио с полиетиленово (PE) покритие, съдържаща три контейнерчета от HDPE със сушител силикагел. Опаковка с 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не поглъщат сушителя силикагел, съдържащ се в бутилката с таблетките.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1912/001

EU/1/25/1912/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voranigo 10 mg филмирани таблетки
ворасидениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваното количество трябва да се изхвърли по подходящ начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1912/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Вораниго 10 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voranigo 10 mg филмирани таблетки
ворасидениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваното количество трябва да се изхвърли по подходящ начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1912/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voranigo 40 mg филмирани таблетки
ворасидениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваното количество трябва да се изхвърли по подходящ начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1912/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вораниго 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voranigo 40 mg филмирани таблетки
ворасидениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не гълтайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваното количество трябва да се изхвърли по подходящ начин.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1912/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Voranigo 10 mg филмирани таблетки **Voranigo 40 mg филмирани таблетки** ворасидениб (vorasidenib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Voranigo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Voranigo
3. Как да приемате Voranigo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Voranigo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Voranigo и за какво се използва

Какво представлява Voranigo и как действа

Voranigo е противораково лекарство, което съдържа активното вещество ворасидениб.

Използва се за лечение на рак на мозъка, наречен астроцитом или олигодендроглиом, при възрастни и юноши на 12 и повече години, чието тегло е поне 40 kg, които са били подложени на операция като единствено лечение и при които няма спешна необходимост от прилагане на други противоракови лечения, като например лъчетерапия или химиотерапия.

Това лекарство се използва само тогава, когато в раковите клетки са налице промени (мутации) в гените, които кодират синтеза на протеини, наречени IDH1 и IDH2. Преди да започне лечението, лекарят ще направи тест, за да провери дали клетките имат тези мутации. Протеините IDH1 и IDH2 играят важна роля за производството на енергия за клетките и когато генът *IDH1* или *IDH2* е мутирал, тези протеини са променени и не функционират правилно. Това причинява промени в клетките, които може да доведат до развитие на рак.

Активното вещество във Voranigo, ворасидениб, блокира променените протеини IDH1 и IDH2. При пациенти с рак на мозъка, наречен астроцитом или олигодендроглиом, тези протеини не функционират правилно, което води до свръхпроизводство на вещество, наречено 2-хидроксиглутарат (2-HG), което участва в процеса на превръщане на нормалните клетки в ракови. Чрез блокирането на тези протеини ворасидениб спира необичайното производство на 2-HG, което спомага за забавяне или спиране на растежа на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Voranigo

Не приемайте Voranigo

- ако сте алергични към ворасидениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Voranigo:

- ако имате проблеми с бъбреците;
- ако имате чернодробни проблеми.

Наблюдение на чернодробната функция

Voranigo може да окаже влияние върху функционирането на черния Ви дроб. Преди да започнете лечение с Voranigo и при необходимост по време на лечението, Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери доколко добре функционира черният Ви дроб. Ако е необходимо, Вашият лекар може да намали дозата или временно да прекъсне или окончателно да спре лечението Ви.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако развиете някое от следните състояния, които може да са признаци и симптоми на чернодробни проблеми:

- пожълтяване на кожата или на бялата част на очите Ви (жълтеница);
- тъмна урина с цвят на чай;
- загуба на апетит;
- болка в горната дясна част на корема;
- чувство на слабост или силна умора.

Бременност и контрол на раждаемостта

Това лекарство може да причини увреждане на бебето по време на бременност. Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на поне 2 месеца след прекратяването на лечението.

Мъжете, които използват Voranigo, трябва също да използват ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението и поне 2 месеца след прекратяването на лечението, ако имат партньорка, която може да забременее (вижте „Контрацепция при жени и мъже“).

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 12 години. То не е проучено при тази възрастова група.

Други лекарства и Voranigo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото Voranigo може да окаже влияние върху начина, по който действат някои други лекарства, и някои други лекарства може да окажат влияние върху начина, по който действа Voranigo.

По-конкретно, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-долу.

Възможно е следните лекарства да увеличат риска от възникване на нежелани реакции на Voranigo, като повишат количеството на Voranigo в кръвта:

- **ципрофлоксацин** (използван за лечение на бактериални инфекции);
- **флувоксамин** (използван за лечение на депресия).

Възможно е следните лекарства да понижат ефективността на Voranigo, като намалят количеството на Voranigo в кръвта:

- **рифампицин** (използван за лечение на туберкулоза или на някои други инфекции);

- **фенитоин** (използван за лечение на епилепсия).

Възможно е Voranigo да понижи ефективността на следните лекарства, като намали количеството на тези лекарства в кръвта:

- **алфентанил** (използван за анестезия в хирургията);
- **карбамазепин, фосфенитоин, фенобарбитал, фенитоин** (използвани за лечение на гърчове);
- **циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус** (лекарства, използвани след трансплантация на органи, които спомагат за контролиране на имунния отговор на организма);
- **фентанил** (използван при силна болка);
- **пимозид** (използван за лечение при необичайни мисли и чувства);
- **хинидин** (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм);
- **ибрутиниб, ифосфамид, тамоксифен** (използвани за лечение на някои видове рак);
- **буспирон** (използван за лечение на нарушения на нервната система и/или за облекчаване на тревожността);
- **дарунавир, саквинавир, типранавир** (лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция);
- **мидазолам, триазолам** (използвани за улесняване на заспиването и/или за облекчаване на тревожността);
- **амитриптилин, досулепин, имипрамин, тримипрамин** (използвани за лечение на депресия);
- **бупропион** (използван за подпомагане на отказването от тютюнопушене);
- **целекоксиб** (използван за лечение на артрит);
- **репаглинид** (използван за лечение на диабет);
- **розувастатин** (използван за понижаване на холестерола в кръвта);
- **валпроева киселина** (използвана за лечение на епилепсия);
- **варфарин** (използван за лечение на кръвни съсиреци);
- **хормонални контрацептиви** (лекарства, използвани за предпазване от забременяване, като например противозачатъчни таблетки). Вижте раздел „Контрацепция при жени и мъже“ по-долу.

Възможно е изброените тук лекарства да не са единствените, които биха могли да взаимодействат с Voranigo. Посъветвайте се с Вашият лекар или фармацевт, преди да приемете каквито и да било лекарства.

Бременност

Voranigo не трябва да се използва по време на бременност, тъй като може да навреди на нероденото бебе. Ако сте жена в детеродна възраст, Вашият лекар трябва да Ви направи тест за бременност преди да започнете лечението.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство. Незабавно се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако забременеете, докато приемате Voranigo.

Контрацепция при жени и мъже

Voranigo не трябва да се използва по време на бременност, тъй като може да навреди на нероденото бебе. Жените, които могат да забременеят, или мъжете с партньорки, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция, за да не допуснат забременяване по време на лечението с Voranigo и поне 2 месеца след последната доза. Voranigo може да попречи на правилното действие на хормоналните контрацептиви (като например противозачатъчни таблетки, контрацептивни пластири или импланти). Ако Вие или Вашият

партньор използвате хормонални контрацептиви, трябва да използвате и бариерен метод (например презервативи или диафрагма), за да не допуснете забременяване.

Обсъдете с Вашия лекар или медицинска сестра подходящите методи за контрацепция за Вас и за партньора Ви.

Кърмене

Не е известно дали Voranigo преминава в кърмата. Не кърмете по време на приема на Voranigo и в продължение на поне 2 месеца след последната доза.

Фертилитет

Voranigo може да окаже влияние върху способността Ви да имате дете. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да го използвате.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Voranigo да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Voranigo съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза (съставка на млякото и млечните продукти). Ако лекарят Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

Voranigo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Voranigo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза при възрастни и юноши (на 12 и повече години) е:

- за пациенти с тегло поне 40 kg: приемайте **40 mg (една таблетка от 40 mg)** веднъж дневно.
- Пациенти с тегло под 40 kg не трябва да приемат Voranigo.

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате Voranigo (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), Вашият лекар може да намали дозата или временно да прекъсне или окончателно да спре лечението Ви. Недейте да променяте дозата или да спирате приема на Voranigo, без преди това да сте говорили с Вашия лекар.

Как и кога да приемате Voranigo

- Voranigo се приема през устата веднъж дневно. Трябва да се опитате да приемате лекарството по едно и също време всеки ден.
- Гълтайте таблетката цяла с чаша вода. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката; възможно е да не приемете пълната доза, от която се нуждаете, ако не глътнете цялата таблетка.
- Не се хранете поне 2 часа преди и 1 час след приема на таблетката.
- Ако повърнете след приема на обичайната доза, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата доза в определеното време.

Не гълтайте контейнерчето със сушител, което се намира в бутилката.

Ако сте приели повече от необходимата доза Voranigo

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Възможно е да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Voranigo

Внимавайте да не пропускате доза Voranigo. Ако пропуснете доза и са изминали по-малко от 6 часа от времето за прием, вземете я веднага, щом си спомните, а след това вземете следващата доза в определеното време. Ако пропуснете доза и са изминали повече от 6 часа от времето за прием, трябва да прескочите дозата и да изчакате, за да вземете следващата доза в определеното време.

Ако сте спрели приема на Voranigo

Не спирайте приема на Voranigo, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Важно е да приемате Voranigo всеки ден в продължение на такъв период, за какъвто го е предписал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако забележите някоя от следните нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра:

Сериозни нежелани реакции

Ако получите някакви сериозни нежелани реакции, спрете приема на това лекарство и уведомете незабавно Вашия лекар. Вашият лекар може да намали дозата Ви, да прекъсне лечението или да го преустанови напълно.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишено количество на чернодробните ензими, измерено при изследвания на кръвта (вижте точка 2 „Наблюдение на чернодробната функция“).

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в корема
- диария
- понижаване на броя на тромбоцитите в кръвта (компонентите, които спомагат за съсирването на кръвта), измерено при изследвания на кръвта; това може да причини кървене и поява на синини
- умора
- замаяност (виене на свят).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишени нива на кръвната захар (хипергликемия)
- намален апетит
- ниски нива на фосфати в кръвта, измерени при изследвания на кръвта (хипофосфатемия); това може да причини обърканост или мускулна слабост
- затруднено дишане
- заболяване, при което стомашната киселина навлиза нагоре в хранопровода.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Voranigo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Voranigo

Активното вещество е ворасидениб.

- Voranigo 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).
- Voranigo 40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg ворасидениб (като хемицитрат, хемихидрат).

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий, силисцирана микрокристална целулоза, магнезиев стеарат (E470b) и натриев лаурилсулфат (E487)
- Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат и макрогол (E1521)
- Печатно мастило: черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520) и хипромелоза (E464)

Вижте точка 2 „Voranigo съдържа лактоза“ и „Voranigo съдържа натрий“.

Как изглежда Voranigo и какво съдържа опаковката

10 mg филмирани таблетки

- Бели до почти бели кръгли таблетки с отпечатан надпис „10“ от едната страна.

40 mg филмирани таблетки

- Бели до почти бели продълговати таблетки с отпечатан надпис „40“ от едната страна.

Voranigo се предлага в пластмасова бутилка със защитена от деца капачка, съдържаща 30 филмирани таблетки и 3 контейнерчета със сушител. Бутилките са опаковани в картонена кутия. Всяка кутия съдържа 1 бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Франция

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

Polska

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

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)9 279 80 80

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.