

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voranigo 10 mg filmoovertrukne tabletter
Voranigo 40 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Voranigo 10 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoovertrukket tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 0,60 mg lactose (se pkt. 4.4).

Voranigo 40 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoovertrukket tablet indeholder lactosemonohydrat svarende til 2,39 mg lactose (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet

Voranigo 10 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde tabletter med en diameter på 6 mm, præget med "10" på den ene side.

Voranigo 40 mg filmoovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, aflange tabletter med en længde på 14,8 mm og en bredde på 6,3 mm, præget med "40" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voranigo som monoterapi er indiceret til behandling af grad 2 astrocytom eller oligodendrogliom, som hovedsageligt ikke optager kontrast (non-enhancing), med en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation hos voksne og unge patienter på 12 år og derover, som vejer mindst 40 kg, og som kun har fået foretaget kirurgisk indgreb, og som ikke har et øjeblikkeligt behov for stråleterapi eller kemoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

Før patienten tager Voranigo, skal det være bekræftet, at patienten har en isocitratdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutation eller isocitratdehydrogenase-2 (IDH2) R172-mutation ved brug af en passende diagnostisk test. Tilstedeværelsen af en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation skal vurderes ved brug af CE-mærket udstyr til *in vitro*-diagnostik (IVD) med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis CE-mærket udstyr til *in vitro*-diagnostik ikke er tilgængeligt, skal tilstedeværelsen af en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation vurderes ved brug af en alternativ valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis Voranigo hos voksne og unge på 12 år og derover er 40 mg én gang dagligt for patienter, der vejer mindst 40 kg. Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for patienter, der vejer mindre end 40 kg på grund af manglende kliniske data for denne population.

Behandling bør fortsættes, så længe klinisk fordel observeres, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis glemmes eller ikke tages på det sædvanlige tidspunkt, skal den tages hurtigst muligt inden for 6 timer efter den glemte dosis. Den næste dosis skal tages på det normalt planlagte tidspunkt.

Hvis en dosis glemmes i mere end 6 timer, skal den springes over, og den næste dosis skal tages på det normalt planlagte tidspunkt.

Hvis en dosis kastes op, må der ikke tages andre tabletter som erstatning. Tabletterne skal tages som sædvanligt på den efterfølgende dag.

Forholdsregler, der skal træffes før administration, og ved monitorering

Komplet blodtælling og blodkemi, herunder leverenzymmer, skal vurderes før påbegyndelse af behandlingen, hver anden uge i de første 2 behandlingsmåneder og derefter én gang om måneden i de første 2 behandlings år, og derefter som klinisk indiceret. For visse patienter kan hyppigere og vedvarende overvågning være påkrævet (se pkt. 4.4).

Dosisændringer ved forekomst af bivirkninger

Det kan være nødvendigt at afbryde eller reducere dosis på baggrund af sikkerhed og tolerabilitet hos den enkelte patient. De anbefalede dosisreduktionstrin er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisreduktionstrin

Dosistrin	Dosis og plan	Antal og styrke af tabletter
Startdosis	40 mg én gang dagligt	Én 40 mg tablet/én gang dagligt
Første dosisreduktion	20 mg én gang dagligt	To 10 mg tabletter/én gang dagligt
Anden dosisreduktion	10 mg én gang dagligt	Én 10 mg tablet/én gang dagligt

De anbefalede dosisændringer for Voranigo og handlinger ved forekomst af bivirkninger er anført i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosisændringer for Voranigo og handlinger ved forekomst af bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad^a	Handlinger og dosisændringer
Hepatotoksicitet (forhøjet ALAT eller ASAT) (se pkt. 4.4)	Grad 1 Forhøjet ALAT eller ASAT > ULN til 3 x ULN <i>uden</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN.	Fortsæt med Voranigo ved den aktuelle dosis. Overvåg leverenzymen ugentligt indtil bedring til < grad 1.
	Grad 2 ALAT eller ASAT > 3 til 5 x ULN <i>uden</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN.	<u>Første forekomst:</u> Pausér Voranigo, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline. • Bedring efter ≤ 28 dage, genoptag Voranigo ved den samme dosis. • Bedring efter > 28 dage, genoptag Voranigo ved en reduceret dosis (se tabel 1). <u>Recidiv:</u> Pausér Voranigo, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline, og genoptag Voranigo ved en reduceret dosis (se tabel 1).
	Grad 3 ALAT eller ASAT > 5 til 20 x ULN <i>uden</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN.	<u>Første forekomst:</u> Pausér Voranigo, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline. • Bedring efter ≤ 28 dage, genoptag Voranigo ved en reduceret dosis (se tabel 1). • Hvis der ikke er konstateret bedring efter ≤ 28 dage, skal Voranigo seponeres permanent. <u>Recidiv:</u> Seponer Voranigo permanent, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline.
	Grad 2 eller 3 En hvilken som helst ALAT eller ASAT > 3 til 20 x ULN <i>med</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN, uden at der er en klar alternativ forklaring ^b	Seponer Voranigo permanent, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline.
	Grad 4 En hvilken som helst ALAT eller ASAT > 20 x ULN.	Seponer Voranigo permanent, og overvåg leverenzymen to gange om ugen indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline.
Andre bivirkninger	Grad 3	<u>Første forekomst:</u> Pausér Voranigo indtil bedring til ≤ grad 1 eller baseline. • Genoptag Voranigo ved en reduceret dosis (se tabel 1). <u>Recidiv:</u> Seponer Voranigo permanent.
	Grad 4	Seponer Voranigo permanent.

Forkortelser: ALAT = alanin-aminotransferase; ASAT = aspartat-aminotransferase; ULN = øvre normalgrænse

^a Bivirkninger er klassificeret iht. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0.

^b Hvis der identificeres alternativ ætiologi, kan det overvejes at genoptage Voranigo ved en reduceret dosis (se tabel 1) efter resolution til grad 1 eller baseline.

Særlige populationer

Ældre

Det anbefales ikke at justere dosis hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det anbefales ikke at justere startdosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetikken af vorasidenib og metabolit AGI-69460 er ikke blevet undersøgt hos patienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² eller med dialysekrævende nedsat nyrefunktion. Vorasidenib bør ikke anvendes hos patienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m², eller som har behov for dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det anbefales ikke at justere startdosis hos patienter med mild eller moderat (Child-Pugh klasse A eller B) nedsat leverfunktion. Farmakokinetikken af vorasidenib og AGI-69460 er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Vorasidenib bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion, og denne patientgruppe bør overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende børn i alderen 12 år til < 18 år (se pkt. 5.1).

Administration

Voranigo er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages én gang dagligt på ca. samme tidspunkt hver dag. Patienten må ikke indtage fødevarer mindst 2 timer før og 1 time efter indtagelse af Voranigo (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele sammen med et glas vand, og de må ikke deles, knuses eller tygges, da der ikke foreligger nogen data, der bekræfter en tilsvarende biotilgængelighed af lægemiddelproduktet, når tabletterne manipuleres.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hepatotoksicitet

Hos patienter behandlet med vorasidenib er der indberettet forhøjede leverenzymmer, herunder alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3 gange den øvre normalgrænse (ULN), med forhøjelse i total bilirubin > 2 gange ULN (se pkt. 4.8). Der er observeret leversvigt og levernekrose hos en patient behandlet med vorasidenib, og der er observeret autoimmun hepatitis hos en patient behandlet med vorasidenib.

Leverenzymmer (herunder ALAT, ASAT og gamma-glutamyltransferase (GGT)) og total bilirubin skal overvåges før påbegyndelse af behandlingen, hver 2. uge i de første 2 behandlingsmåneder og derefter én gang om måneden i de første 2 behandlingsår, og som klinisk indiceret derefter. Overvej ugentlig overvågning ved ALAT- eller ASAT-forhøjelser ≤ 3 gange ULN. Baseret på leverenzymabnormiteternes sværhedsgrad skal behandlingen pauseres, dosis reduceres eller behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Karcinogen risiko

Fund observeret hos dyr kan tyde på en potentiel karcinogen risiko (især i leveren, se pkt. 5.3). Der er endnu ikke udført karcinogenicitetsstudier, og langsigtede kliniske sikkerhedsdata er utilstrækkelige. Derfor kan en karcinogen risiko hos mennesker ikke udelukkes.

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Vorasidenib kan forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Graviditetstest anbefales hos kvinder i den fertile alder før påbegyndelse af behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis. Kvinder, der planlægger at blive gravide, skal rådes til at søge rådgivning om reproduktion.

Vorasidenib kan nedsætte koncentrationerne af hormonale præventionsmidler, og derfor er samtidig brug af en kontraceptionsmetode med barriere anbefalet under behandlingen og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mandlige patienter

Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis. Mænd bør søge rådgivning om kryopræservering af sæd før behandlingen (se pkt. 4.6).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af vorasidenib er ikke blevet fastslået hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Vorasidenib bør anvendes med forsigtighed til patienter med præeksisterende svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), og denne patientgruppe bør overvåges nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken og sikkerheden af vorasidenib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller med dialysekrævende nedsat nyrefunktion. Vorasidenib bør ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lactose

Voranigo indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Baseret på *in vitro*-eksperimenter er vorasidenib en stærk inducer via pregnane X receptor (PXR)-aktivering og kan påvirke plasmaeksposeringen for samtidigt administrerede lægemidler, som metaboliseres eller transporteres af enzymer eller transportører, hvis ekspression medieres af PXR.

Andre lægemidlers indvirkning på vorasidenib

Potente CYP1A2-hæmmere

Administration af vorasidenib sammen med potente CYP1A2-hæmmere (fluvoxamin og ciprofloxacin) kan øge plasmakoncentrationen af vorasidenib. Samtidig brug af potente CYP1A2-

hæmmere bør undgås, og der bør overvejes behandlingsalternativer, som ikke er potente hæmmere af CYP1A2 under behandling med vorasidenib.

I et *in vivo* lægemiddelinteraktionsstudie medførte administration af 20 mg vorasidenib sammen med en potent CYP1A2-hæmmer (500 mg ciprofloxacin to gange dagligt i 14 dage) en forøgelse af den maksimale plasmakonzentration af vorasidenib ($C_{\max}$) med 29 % og arealet under kurven for plasmakonzentration-tid (AUC) med 153 %.

Moderate CYP1A2-inducere

Administration af vorasidenib sammen med moderate CYP1A2-inducere (fentytoin og rifampicin) kan nedsætte plasmakonzentrationen af vorasidenib. Overvej behandlingsalternativer, som ikke er moderate CYP1A2-inducere, under behandling med vorasidenib.

Lægemidler til reduktion af mavesyre

Der er ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for vorasidenib efter administration af vorasidenib sammen med lægemidlet omeprazol til reduktion af mavesyre.

Virkningen af vorasidenib på andre lægemidler

Cytochrom P450 (CYP)-substrater med et snævert terapeutisk indeks

Administration af vorasidenib sammen med CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (herunder, men ikke begrænset til, amitriptylin, alfentanil, carbamazepin, ciclosporin, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosfentytoin, ifosfamid, imipramin, fenobarbital, fentytoin, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, trimipramin, valproinsyre og warfarin) kan nedsætte plasmakonzentrationerne af disse lægemidler. Samtidig brug af substrater af disse enzymer med et snævert terapeutisk indeks bør undgås hos patienter, der tager vorasidenib.

Følsomme substrater af CYP-enzymen uden et snævert terapeutisk indeks

Administration af vorasidenib sammen med følsomme substrater af CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 uden et snævert terapeutisk indeks (herunder, men ikke begrænset til, bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, saquinavir, tipranavir og triazolam) kan nedsætte plasmakonzentrationerne af disse lægemidler. Overvej behandlingsalternativer, som ikke er følsomme substrater af disse enzymer, under behandling med vorasidenib.

Interaktioner med transportører

In vitro er vorasidenib en hæmmer af brystcancer-resistensprotein (BCRP) (se pkt. 5.2.). Der skal udvises forsigtighed ved administration af vorasidenib sammen med BCRP-substrater (herunder, men ikke begrænset til, rosuvastatin).

Hormonale kontræptiva

Vorasidenib kan nedsætte koncentrationerne af hormonale præventionsmidler, og derfor er samtidig brug af en kontræptionsmetode med barriere anbefalet under behandlingen og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontræption

Graviditetstest anbefales hos kvinder i den fertile alder før påbegyndelse af behandlingen med vorasidenib (se pkt. 4.4).

Kvinder i den fertile alder og mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende sikker kontræption under behandling og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis. Da vorasidenibs virkning på metabolismen og effekten af systemisk virkende hormonale kontræptiva ikke er blevet undersøgt,

skal der anvendes barriereprævention som en ekstra form for kontraception for at undgå graviditet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af vorasidenib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryoføtal udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Vorasidenib bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Kvinder i den fertile alder eller mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådgives om den potentielle risiko for et foster.

Amning

Det er ukendt, om vorasidenib/metabolitter udskilles i human mælk. Amning skal ophøre under behandling og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der findes ingen data fra mennesker vedrørende virkningen af vorasidenib på fertilitet. Der er observeret virkninger på forplantningsorganer i toksicitetsforsøg med gentagen dosering hos hun- og handyr (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse virkninger er ukendt. Mandlige og kvindelige patienter, der planlægger at få et barn, skal rådes til at søge rådgivning om reproduktion, og mænd bør søge rådgivning om kryopræserving af sæd før behandlingen (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vorasidenib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger, herunder laboratorieabnormiteter, var forhøjet ALAT (59,3 %), forhøjet ASAT (45,5 %), forhøjet GGT (37,7 %), træthed (36,5 %) og diarré (24,6 %).

De mest almindelige grad ≥ 3 bivirkninger var forhøjet ALAT (9,6 %), forhøjet ASAT (4,2 %) og forhøjet GGT (3,0 %).

Der forekom alvorlige bivirkninger med forhøjet ALAT hos 0,6 % af patienterne, som modtog Voranigo.

Der blev indberettet permanent seponering af vorasidenib som følge af grad ≥ 3 forhøjet ALAT hos 3,0 % af patienterne.

Dosisafbrydelser på grund af en bivirkning forekom hos 18,6 % af patienter behandlet med vorasidenib. De mest almindelige bivirkninger, der krævede dosisafbrydelse, var forhøjet ALAT (14,4 %) og forhøjet ASAT (6,0 %).

Dosisreduktioner af vorasidenib som følge af en bivirkning forekom hos 9,6 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, der krævede dosisreduktion, var forhøjet ALAT (7,8 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger indberettet hos patienter behandlet med vorasidenib er anført herunder i tabel 3, inddelt efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed.

Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Bivirkninger indberettet hos patienter behandlet med vorasidenib i INDIGO-forsøget (studie AG881-C-004) (N = 167)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Nedsat trombocytal ^a
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperglykæmi
		Nedsat appetit
		Hypofosfatæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
		Mavesmerter
	Almindelig	Gastroesofageal reflukssygdom
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase ^a
		Forhøjet aspartat-aminotransferase ^a
		Forhøjet gamma-glutamyltransferase ^a
	Almindelig	Forhøjet alkalisk fosfatase ^a
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed

^a Laboratorieabnormitet defineres som ny eller forværret med mindst én grad fra baseline, eller baseline er ukendt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lever og galdeveje

I studiet AG881-C-004 oplevede 18,6 % af de 167 patienter, der blev behandlet med vorasidenib, forhøjet ALAT > 3 gange ULN, og 8,4 % oplevede forhøjet ASAT > 3 gange ULN. Blandt disse patienter havde 1,2 % samtidig forhøjelse af ALAT eller ASAT > 3 gange ULN og total bilirubin > 2 gange ULN. Et forhøjet niveau af leverenzymen og bilirubin var forbigående og blev forbedret eller forsvandt ved dosisændring eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Der er observeret leversvigt og levernekrose hos en patient behandlet med vorasidenib, og der er observeret autoimmun hepatitis hos en patient behandlet med vorasidenib (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en overdosis vil toksicitet sandsynligvis manifestere sig som en forværring af de bivirkninger, der er forbundet med vorasidenib (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges nøje, og der bør gives passende understøttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Der findes ingen specifik antidot mod overdosering med vorasidenib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; andre antineoplastiske midler
ATC-kode: L01XM04

Virkningsmekanisme

Vorasidenib er en hæmmer, der er målrettet de mutante IDH1- og IDH2-enzym. Hos patienter med astrocytom eller oligodendrogliom fører IDH1- og IDH2-mutationer til overproduktion af den onkogene metabolit 2hydroxyglutarat (2-HG), hvilket resulterer i svækket celledifferentiering, der bidrager til onkogenese. Vorasidenibs hæmning af de IDH1- og IDH2-muterede proteiner hæmmer den unormale produktion af 2-HG, hvilket medfører differentiering af maligne celler og en reduktion i deres proliferation. Der er ikke udført prækliniske studier til undersøgelse af vorasidenibs evne til at mindske tumorstørrelsen.

Farmakodynamisk virkning

Det er blevet observeret, at en terapeutisk daglig dosis vorasidenib reducerede 2-HG-tumorkoncentrationer hos forsøgspersoner med IDH1- eller IDH2-muteret gliom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden af vorasidenib blev evalueret i INDIGO-forsøget, et fase 3, randomiseret (1:1), multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 331 voksne og unge på ≥ 12 år, som vejede ≥ 40 kg. Egnede patienter skulle have grad 2 astrocytom eller oligodendrogliom som defineret af 2016 WHO-kriterierne, med en IDH1 R132-mutation eller IDH2 R172-mutation, de havde fået foretaget kirurgisk indgreb, herunder biopsi, subtotal resection eller komplet resection, som deres eneste behandling, og de havde ikke et øjeblikkeligt behov for kemoterapi eller stråleterapi efter investigators skøn. Patienter, som havde MR-evaluerbar, målbar sygdom uden optagelse af kontrast (non-enhancing), som bekræftet af en blindet, uafhængig undersøgelseskomité (BIRC) blev indrulleret. Patienter med en centralt bekræftet sygdom med optagelse af kontrast (enhancing) fik tilladelse til at deltage, forudsat at optagelsen var minimal, ikke-nodulær, ikke-målelig og ikke havde ændret sig mellem de 2 seneste scanninger. INDIGO-forsøget ekskluderede patienter, som tidligere havde modtaget behandling mod cancer, herunder kemoterapi eller strålebehandling. IDH1- eller IDH2-mutationsstatus blev prospektivt bestemt ved hjælp af Oncomine DX Target Test.

Patienterne blev randomiseret til at modtage enten vorasidenib 40 mg oralt én gang dagligt eller tilsvarende placebo indtil radiografisk sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret efter lokal 1p19q-status (co-deleted eller ikke co-deleted) og tumorstørrelse ved baseline (diameter ≥ 2 cm eller < 2 cm). Patienter, som var randomiseret til placebo, fik tilladelse til at skifte over til at få vorasidenib efter dokumenteret radiografisk sygdomsprogression, forudsat at de ikke havde behov for øjeblikkelig kemoterapi eller strålebehandling efter investigators skøn.

Det primære effektendemål var radiografisk progressionsfri overlevelse (PFS) som bedømt af en blindet, uafhængig undersøgelseskomité (BIRC) i henhold til modificerede kriterier for responsevurdering i neuroonkologi for lavgradsgliom (Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma, RANO-LGG) (kun radiografisk progression).

Patientdemografi og sygdomskaraktistika var afbalanceret mellem behandlingsarmene. Blandt de 168 patienter randomiseret til vorasidenib var medianalderen 41 år (interval: 21 til 71 år), med 98,8 % i alderen 18-64 år. En enkelt pædiatrisk patient på 16 år blev randomiseret til placebo, og ingen patient under 18 år blev randomiseret til vorasidenib. Størstedelen af patienterne var mænd (60,1 %), 74,4 % var hvide, 3,0 % asiater, 1,2 % sorte, 1,2 % andet, 19,6 % ikke rapporteret og 53,6 % havde en Karnofsky performance status (KPS) score på 100, 45,8 % havde en KPS-score på 90-80, og 0,6 %

havde en KPS-score på 70-60. De fleste patienter havde fået foretaget mindst 1 tidligere operation for gliom (75 %), og 25 % havde fået foretaget ≥ 2 tidligere operationer. På tværs af begge arme havde 95 % af patienterne en IDH1 R132-mutation, og 5 % havde en IDH2 R172-mutation.

Effektresultater for PFS er opsummeret i tabel 4 og figur 1.

Tabel 4: Effektresultater for INDIGO-forsøget (studie AG881-C-004)

Effektparameter	Voranigo 40 mg dagligt (n=168)	Placebo (n=163)
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Antal hændelser, n (%)		
Progredierende sygdom	47 (28,0)	88 (54,0)
Dødsfald	0	0
Median PFS, måneder (95 % CI)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Hazard ratio (95 % CI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-værdi^c	0,000000067	

Forkortelser: CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres

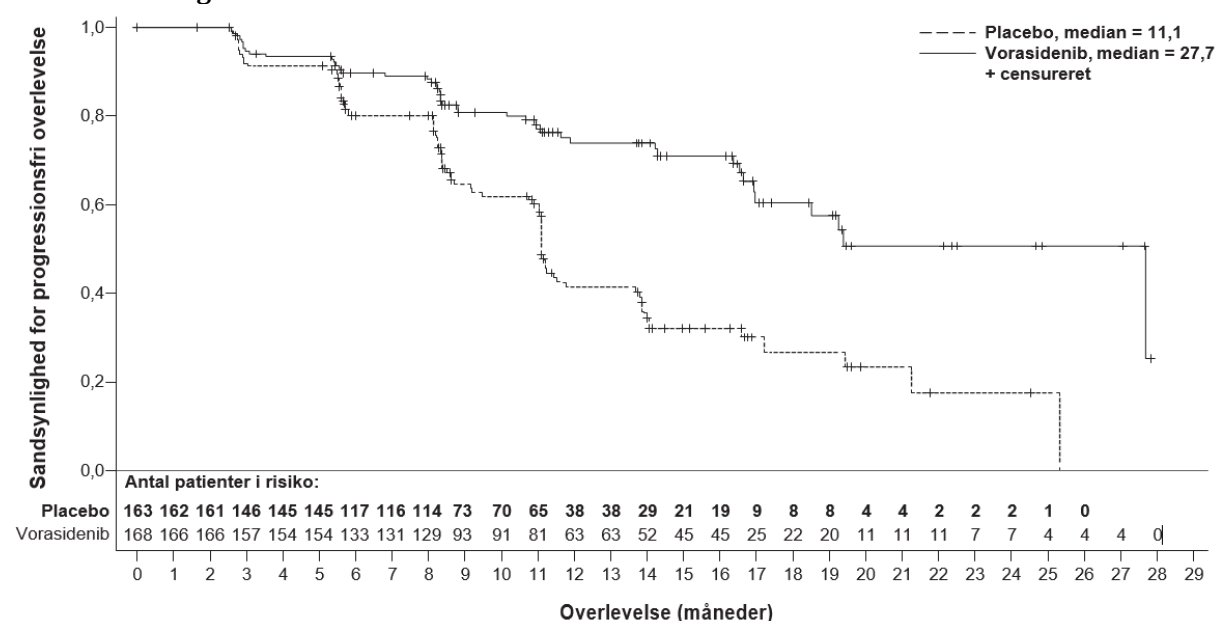
Det fulde analysesæt inkluderede alle patienter, som var blevet randomiseret.

^a 95 % konfidensintervallet for medianen blev beregnet ved brug af Brookmeyer og Crowley-metoden.

^b Estimeret ved brug af en Cox proportional hazards-model, justeret efter følgende stratificeringsfaktorer: 1p19q-status og tumorstørrelse ved baseline.

^c Estimeret ud fra en ensidet stratificeret log-rank-test. PFS blev testet ved et ensidet effekt- α -niveau på 0,000359, baseret på en opdateret effektgrænse svarende til informationsfraktionen på 82 %.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse ifølge BIRC-bedømmelse i INDIGO-forsøget



En opdateret PFS ifølge BIRC-analyse, udført ved 96 % (N = 158) af hændelserne, bekræftede fordelene ved vorasidenib sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,35 [95 % CI: 0,25; 0,49]). Ved 24 måneder var den progressionsfri overlevelseshastighed 59 % (95 % CI: 48,4; 67,8) i vorasidenib-armen og 26 % (95 % CI: 17,9; 35,3) i placebo-armen. Den mediane PFS kunne ikke estimeres (95 % CI: 22,1; NE) for vorasidenib-armen, og den var 11,4 (95 % CI: 11,1; 13,9) måneder for placebo-armen.

Pædiatrisk population

Unge fra 12 år til under 18 år

Brug af vorasidenib til patienter fra 12 år til under 18 år med IDH1- eller IDH2-mutant astrocytom eller oligodendrogliom understøttes af farmakokinetiske data, der viser, at alder ikke havde nogen klinisk betydningsfuld indvirkning på vorasidenibs farmakokinetik (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vorasidenibs farmakokinetik er blevet karakteriseret hos patienter med lavgradsgliom med en IDH1- eller IDH2-mutation og hos raske forsøgspersoner. Vorasidenibs farmakokinetiske profil er ens blandt patienter med lavgradsgliom og raske forsøgspersoner.

Absorption

Efter en enkelt oral dosis på 40 mg var mediantiden til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) for vorasidenib 2,0 timer, den geometriske gennemsnitlige $C_{\max}$ var 75,4 ng/ml (CV%: 44), og det geometriske gennemsnitlige AUC var 2.860 t·ng/ml (CV%: 56). Ved steady-state var den geometriske gennemsnitlige $C_{\max}$ for vorasidenib 133 ng/ml (CV%: 73), og det geometriske gennemsnitlige AUC var 1.988 t·ng/ml (CV%: 95). Hos de fleste patienter blev der set endnu et peak i plasmakoncentrationen inden for 24 timer efter administration af lægemidlet, men det var lavere end den $C_{\max}$, der var observeret 2 timer efter dosisadministration. Selvom den absolutte biotilgængelighed ikke er blevet bestemt direkte, estimeres absorption af vorasidenib at være moderat til høj for de filmovertrukne 40 mg tabletter.

Akkumulationsratioer var ca. 3,8 for $C_{\max}$ og 4,4 for AUC. Steadystate-plasmaniveauer blev nået efter 2 til 3 uger med en dosering én gang dagligt.

Den gennemsnitlige $C_{\max}$ og AUC for vorasidenib blev forhøjet med henholdsvis 3,1 gange og 1,4 gange, når vorasidenib blev administreret sammen med et måltid med højt fedtindhold. Administration af vorasidenib sammen med et måltid med lavt fedtindhold resulterede i stigninger i vorasidenib $C_{\max}$ og AUC på henholdsvis 2,3 gange og 1,4 gange (se pkt. 4.2).

Fordeling

Vorasidenib har en gennemsnitlig tilsyneladende fordelingsvolumen på 3.930 l (CV%: 40). Vorasidenibs fordelingsvolumen efter en enkelt 0,1 mg IV mikrodosis er 1.110 l. Den bundne plasmaprotein-fraktion for vorasidenib og AGI-69460 var henholdsvis 97 % og 87 %. Både vorasidenib og AGI-69460 udviser en fortrinsbinding til serumalbumin frem for alfa-1-syre-glykoprotein. Vorasidenibs blod-til-plasma-forhold er 0,87, AGI-69460-blod-til-plasma-forholdet er 1,38, og vorasidenibs hjernetumor-til-plasma-koncentrationsforhold er 1,6.

Biotransformation

Vorasidenib metaboliseres primært af CYP1A2 med ubetydelige til mindre bidrag fra CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5. Non-CYP-veje kan bidrage med op til 30 % af den metaboliske clearance af vorasidenib i leveren.

AGI-69460 er en aktiv downstream-metabolit af vorasidenib. Efter en enkelt oral dosis vorasidenib på 40 mg var den observerede $T_{\max}$ for metabolit AGI-69460 336 timer, den observerede geometriske gennemsnitlige $C_{\max}$ var 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), og det geometriske gennemsnitlige AUC_{0-t} var 1.172 t·ng/ml (CV%: 61). Ved steady-state var den geometriske gennemsnitlige AGI-69460 $C_{\min,ss}$ 111 ng/ml (CV%: 58), og det geometriske gennemsnitlige AUC_{0-4} ved cyklus 2 dag 1 var 190 t·ng/ml (CV%: 90).

Interaktioner

In vitro har vorasidenib en stærk induktionseffekt på følsomme CYP3A4-substrater og en moderat induktionseffekt på følsomme CYP2B6- og CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-data indikerer, at vorasidenib er en hæmmer af BCRP. Vorasidenib hæmmer ikke P-glycoprotein (P-gp) og levertransportøren organisk anion-transportpolypeptid (OATP)1B1. *In vitro* er AGI-69460 en hæmmer af BCRP og OATP1B3.

Vorasidenib er ikke et substrat af P-gp, BCRP eller levertransportørerne OATP1B1 og OATP1B3.

Elimination

Ved brug af en formulering bestående af pulver i kapsel med en absolut biotilgængelighed på < 34 % blev ca. 89 % af den administrerede radioaktive dosis vorasidenib genfundet i løbet af 44 dage, hvor 85 % blev genfundet i fæces, og 4,5 % i urin. Størstedelen af den administrerede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, var uomdannet vorasidenib (55 %), mens der ikke blev detekteret uomdannet vorasidenib i urinen.

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for vorasidenib er 238 timer (CV%: 57), den effektive halveringstid er 63,2 timer (CV%: 75), og den gennemsnitlige tilsyneladende clearance er 14,0 l/t (CV%: 56).

Linearitet/non-linearitet

Efter administration af Voranigo øges $C_{\max}$ og AUC for vorasidenib proportionalt mellem 10 og 40 mg.

Særlige populationer

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde virkninger på vorasidenibs farmakokinetik hos ældre patienter på op til 75 år (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²) havde ingen klinisk signifikant virkning på vorasidenibs farmakokinetik. Vorasidenibs farmakokinetik hos patienter med $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m² eller med dialysekrævende nedsat nyrefunktion er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) havde ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af vorasidenib og AGI-69460. Der var ingen klinisk relevante ændringer i samlede eller frie (ubundne) vorasidenib-koncentrationer (der blev observeret tilsvarende $C_{\max}$ -værdier for vorasidenib og en stigning på 26,0 % i AUC_{0-t} for vorasidenib, mens der blev observeret en reduceret AGI-69460-eksponering) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion efter en enkelt oral dosis på 20 mg vorasidenib. Farmakokinetikken af vorasidenib og AGI-69460 hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ukendt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andet

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante virkninger på vorasidenibs farmakokinetik på basis af alder (16 til 75 år), race, etnicitet og kropsvægt (43,5 til 168 kg). Det blev observeret, at kvindelige patienter havde en 1,6 gange højere eksponering for vorasidenib sammenlignet med mandlige patienter.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data viste, at alder ikke havde nogen klinisk betydningsfuld virkning på vorasidenibs farmakokinetik. Det forventes, at eksponeringen for vorasidenib er ens blandt voksne patienter og unge patienter på 12 år og derover.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De overordnede måltoksiciteter, der er identificeret under toxicitetsforsøg med gentagen dosering, vedrører lever, mave-tarm-kanal, hud, nyrer, skeletmuskulatur, forplantningsorganer og brystkirtler.

Vorasidenib var ikke genotoksisk i Ames' bakterielle tilbagemutationsanalyse *in vitro*, i en human lymfocyt-mikronukleus-analyse *in vitro* og i en rotte-knoglemarv-mikronukleus-analyse *in vivo*. AGI-69460, dets væsentligste cirkulerende metabolit, var ikke genotoksisk i Ames' analyse, den humane lymfocyt-mikronukleus-analyse *in vitro* samt rotte-knoglemarv-mikronukleus-analysen *in vivo* og Comet-analysen.

I det 13 uger lange forsøg med aber ved anvendelse af 8 gange den kliniske eksponering blev der observeret Kupffer-cellehyperplasi ved primær nekropsi, og Kupffer-cellehyperplasi var forværret efter en restitutionsperiode. Derudover tydede resultater fra toxicitetsforsøg med rotter på hormonal perturbation. Sådanne resultater kan tyde på en potentiel karcinogen risiko. Der er endnu ikke udført karcinogenicitetsstudier med vorasidenib.

Der er ikke foretaget fertilitetsstudier hos dyr med vorasidenib. Påvirkninger af forplantningsorganer blev konstateret efter administration af vorasidenib hos rotter under toxicitetsforsøg med gentagen dosering. Bivirkninger på hundyr forplantningsorganer inkluderede atrofi af ovarier, uterus, cervix og vagina samt variationer i brunstcyklussen. Hos hanrotter blev der konstateret påvirkninger af epididymis (cellerester), sædblæren/prostata (atrofi) og testikler (vægt, tubulær degeneration). Disse fund blev observeret ved den laveste testede dosis på 5 mg/kg/dag i 13-ugers forsøget med rotter, som resulterede i et eksponeringsniveau, der var 26 gange højere end den humane eksponering ved en daglig dosis på 50 mg.

Vorasidenib forårsagede embryoføtal toksicitet hos drægtige rotter og kaniner (en højere incidens af resorption, forsinket ossifikation, viscerale misdannelser af nyrer og testikler hos rotter). Disse påvirkninger forekom ved doser, som var højere end den terapeutiske daglige dosis for patienter. Eksponeringsratioerne ved NOAEL (niveauet uden observerede skadelige virkninger) for embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner var henholdsvis 8,0 til 28,5 og 1,1 til 4,9 på gestationsdag 6 og 17 for rotter og 6 og 19 for kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium

Silificeret mikrokrystallinsk cellulose (indeholder mikrokrystallinsk cellulose og kolloid vandfri silica)

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Tabletfilmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Macrogol (E1521)

Trykfarve

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

Hypromellose (E464)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid beholder af HDPE med en børnesikret lukning af polypropylen (PP) og en varmeinduktionsforsegling belagt med polyethylen (PE). Beholderens indhold inkluderer tre silicagel-tørremidler i HDPE-kanistre. Pakningsstørrelse på 30 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Patienter skal instrueres i ikke at sluge silicagel-tørremidlet, som findes i tabletbeholderen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1912/001

EU/1/25/1912/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 10 mg filmovertrukne tabletter
vorasidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt indhold skal kasseres på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1912/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Voranigo 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 10 mg filmovertrukne tabletter
vorasidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt indhold skal kasseres på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1912/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 40 mg filmovertukne tabletter
vorasidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt indhold skal kasseres på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1912/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Voranigo 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 40 mg filmovertrukne tabletter
vorasidenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt indhold skal kasseres på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1912/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Voranigo 10 mg filmoovertrukne tabletter

Voranigo 40 mg filmoovertrukne tabletter

vorasidenib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Voranigo
3. Sådan skal du tage Voranigo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvordan virker Voranigo?

Voranigo er et lægemiddel mod cancer, der indeholder det aktive stof vorasidenib.

Det anvendes til at behandle visse typer cancer i hjernen, som kaldes astrocytom eller oligodendrogliom, hos voksne og unge fra 12 år og derover, som vejer mindst 40 kg, og som har gennemgået operation som deres eneste behandling, og som ikke har et øjeblikkeligt behov for andre behandlinger såsom stråleterapi eller kemoterapi.

Dette lægemiddel anvendes kun, når cancercellerne har ændringer i generne (mutationer), som danner proteiner kaldet IDH1 og IDH2. Lægen vil foretage en test for at kontrollere, om cellerne har denne mutation, før behandlingen starter. IDH1- og IDH2-proteinerne spiller en vigtig rolle med hensyn til at danne energi til celler, og når *IDH1*-genet eller *IDH2*-genet muterer, ændres disse proteiner og fungerer ikke længere korrekt. Dette medfører ændringer i cellerne, som kan føre til udvikling af cancer.

Det aktive stof i Voranigo, vorasidenib, blokerer de unormale IDH1- og IDH2-proteiner. Hos patienter med hjerneoncortyperne astrocytom eller oligodendrogliom fungerer disse proteiner ikke korrekt og forårsager en overproduktion af et stof kaldet 2-hydroxyglutarat (2-HG), som spiller en rolle i processen, hvor normale celler bliver til cancerceller. Ved at blokere disse proteiner stopper vorasidenib den unormale produktion af 2-HG, hvilket hjælper med at bremse eller stoppe cancerens vækst.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Voranigo

Tag ikke Voranigo

- hvis du er allergisk over for vorasidenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Voranigo (angivet i afsnit 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Voranigo:

- hvis du har nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer

Overvågning af leverfunktion

Voranigo kan påvirke, hvor godt din lever fungerer. Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer, før du behandles med Voranigo og efter behov under behandlingen. Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen reducere din dosis, afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den permanent.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever noget af følgende, som kan være tegn og symptomer på leverproblemer:

- gulfarvning af huden eller den hvide del af øjnene (gulsot)
- mørk, "tefarvet" urin
- tab af appetit
- smerter i øverste højre side af maveområdet
- svaghedsfølelse eller kraftig træthedsfølelse.

Graviditet og prævention

Dette lægemiddel kan skade barnet under graviditet. Kvinder, som er i stand til at blive gravide, skal anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 2 måneder efter behandlingens afslutning.

Mænd, som bruger Voranigo, skal også anvende effektiv prævention under behandlingen og i mindst 2 måneder efter behandlingens afslutning, hvis de har en partner, som er i stand til at blive gravid (se afsnittet "Prævention til kvinder og mænd").

Børn

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år. Det er ikke blevet testet til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Voranigo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Voranigo kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på, og visse andre lægemidler kan påvirke den måde, Voranigo virker på.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, som er angivet herunder.

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger af Voranigo ved at øge mængden af Voranigo i blodet:

- **ciprofloxacin** (anvendes til behandling af bakterieinfektioner)
- **fluvoxamin** (anvendes til behandling af depression)

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Voranigo ved at nedsætte mængden af Voranigo i blodet:

- **rifampicin** (anvendes til behandling af tuberkulose eller visse andre infektioner)
- **fenytoin** (anvendes til behandling af epilepsi)

Voranigo kan nedsætte virkningen af følgende lægemidler ved at nedsætte mængden af disse lægemidler i blodet:

- **alfentanil** (anvendes til bedøvelse ved operationer)
- **carbamazepin, fosfentytoin, fenobarbital, fentytoin** (anvendes til behandling af anfald)
- **ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (lægemidler, der anvendes efter organtransplantationer til at hjælpe med at kontrollere kroppens immunrespons)
- **fentanyl** (anvendes mod stærke smerter)
- **pimozid** (anvendes til behandling af unormale tanker og følelser)
- **quinidin** (anvendes til behandling af unormal hjerterytme)
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoxifen** (bruges til behandling af visse typer cancer)
- **buspiron** (anvendes til behandling af lidelser i nervesystemet og/eller lindre angst)
- **darunavir, saquinavir, tipranavir** (lægemidler, der anvendes til behandling af HIV-infektion)
- **midazolam, triazolam** (anvendes til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst)
- **amitriptylin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (anvendes til behandling af depression)
- **bupropion** (anvendes som en hjælp til at stoppe med at ryge)
- **celecoxib** (anvendes til behandling af gigt)
- **repaglinid** (anvendes til behandling af sukkersyge)
- **rosuvastatin** (anvendes til at sænke niveauet af kolesterol i blodet)
- **valproinsyre** (anvendes til behandling af epilepsi)
- **warfarin** (anvendes til behandling af blodpropper)
- **hormonale præventionsmidler** (lægemidler, der anvendes til forebyggelse af graviditet, f.eks. p-piller). Se afsnittet "Prævention til kvinder og mænd" herunder.

De lægemidler, der er anført her, er muligvis ikke de eneste, som kan interagere med Voranigo. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Graviditet

Voranigo bør ikke anvendes under graviditet, da det kan skade det ufødte barn. Hvis du er en kvinde, som er i stand til at blive gravid, bør lægen foretage en graviditetstest, før du påbegynder behandlingen.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel. Kontakt omgående lægen eller sygeplejersken, hvis du bliver gravid, mens du tager Voranigo.

Prævention til kvinder og mænd

Voranigo bør ikke anvendes under graviditet, da det kan skade det ufødte barn. Kvinder, som er i stand til at blive gravide, eller mænd med partnere, som er i stand til at blive gravide, skal anvende effektiv prævention for at forebygge graviditet i løbet af behandling med Voranigo og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis. Voranigo kan forhindre, at hormonale præventionsmidler (f.eks. p-piller, p-plastre eller p-stave) virker korrekt. Hvis du eller din partner bruger et hormonalt præventionsmiddel, skal du også bruge en barrieremetode (f.eks. kondom eller pessar) for at undgå graviditet.

Tal med lægen eller sygeplejersken om de rigtige præventionsmetoder for dig og din partner.

Amning

Det vides ikke, om Voranigo udskilles i modermælk. Du må ikke amme, mens du tager Voranigo og i mindst 2 måneder efter den sidste dosis.

Frugtbarhed

Voranigo kan påvirke din evne til at få børn. Spørg lægen til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Voranigo påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Voranigo indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (findes i mælk og mejeriprodukter). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Voranigo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Voranigo

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til voksne og unge (12 år og derover) er:

- Patienter, som vejer mindst 40 kg, skal tage **40 mg (én 40-mg tablet)** én gang om dagen.
- Patienter, som vejer mindre end 40 kg, må ikke tage Voranigo.

Hvis du får visse bivirkninger, mens du tager Voranigo (se afsnit 4 "Bivirkninger"), vil lægen muligvis reducere din dosis, afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den permanent. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe med at tage Voranigo uden at tale med lægen først.

Hvordan og hvornår skal jeg tage Voranigo?

- Voranigo skal tages gennem munden én gang om dagen. Forsøg at tage lægemidlet på samme tidspunkt hver dag.
- Synk tabletten hel sammen med et glas vand. Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges. Du får muligvis ikke den fulde dosis, som du har behov for, medmindre du synker en hel tablet.
- Du må ikke indtage fødevarer i mindst 2 timer før og 1 time efter indtagelse af tabletten.
- Hvis du kaster op efter at have taget din sædvanlige dosis, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt.

Slug ikke pakken med tørremidlet, som findes i beholderen.

Hvis du har taget for meget Voranigo

Hvis du er kommet til at tage for mange tabletter, skal du omgående kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Du har måske brug for akut lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Voranigo

Det er vigtigt, at du ikke glemmer at tage en dosis Voranigo. Hvis du har glemt en dosis i mindre end 6 timer, så tag den, så snart, du kommer i tanker om det, og tag den næste dosis på det næste planlagte tidspunkt. Hvis du har glemt en dosis i mere end 6 timer, skal du springe denne dosis over og vente med at tage den næste dosis til det næste planlagte tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Voranigo

Du må ikke holde op med at tage Voranigo, medmindre lægen har givet dig besked på det. Det er vigtigt at tage Voranigo hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger

Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, skal du stoppe med at tage dette lægemiddel, og straks fortælle det til lægen. Lægen vil muligvis reducere din dosis, sætte behandlingen på pause eller stoppe den permanent.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Forhøjet mængde leverenzymmer, som målt i blodprøver (se afsnit 2, "Overvågning af leverfunktion")

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter (mavepine)
- Diarré
- Nedsat mængde blodplader – komponenter, som hjælper blodet med at størkne, som målt i blodprøver. Dette kan forårsage blødning og blå mærker
- Træthed
- Svimmelhed (uklarhed)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Højt blodsukkerniveau (hyperglykæmi)
- Nedsat appetit
- Lavt niveau af fosfat i blodet, som målt i blodprøver (hypofosfatæmi). Dette kan forårsage forvirring eller muskelsvaghed
- Åndedrætsbesvær
- Lidelse, hvor mavesyre glider op i spiserøret

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Voranigo indeholder

Aktivt stof: vorasidenib

- Voranigo 10 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).
- Voranigo 40 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyre, hemihydrat).

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), croscarmellosenatrium, silificeret mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat (E470b) og natriumlaurylsulfat (E487)
- Filmovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), lactosemonohydrat og macrogol (E1521)
- Trykfarve: sort jernoxid (E172), propylenglycol (E1520) og hypromellose (E464)

Se afsnit 2, "Voranigo indeholder lactose" og "Voranigo indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

10 mg filmovertrukne tabletter

- Hvide til råhvide, runde tabletter, præget med "10" på den ene side.

40 mg filmovertrukne tabletter

- Hvide til råhvide, aflange tabletter, præget med "40" på den ene side.

Voranigo fås i en plastbeholder med en børnesikret lukning. Beholderen indeholder 30 filmovertrukne tabletter og 3 cylindere med tørremiddel. Beholderne er pakket i en papæske. Hver æske indeholder 1 beholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

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

Norge

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

Österreich

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.