

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voranigo 10 mg Filmtabletten
Voranigo 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Voranigo 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat, entsprechend 0,60 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Voranigo 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat, entsprechend 2,39 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Voranigo 10 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm und dem Aufdruck "10" auf einer Seite.

Voranigo 40 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, längliche Tabletten mit einer Länge von 14,8 mm und einer Breite von 6,3 mm, mit dem Aufdruck "40" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voranigo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren

und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat.

Vor der Einnahme von Voranigo muss bei den Patienten eine Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132- oder eine Isocitrat-Dehydrogenase-2 (IDH2)-R172 Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation sollte mit einem CE-gekennzeichneten *in-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck nachgewiesen werden. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, sollte die IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation mit einem alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Voranigo bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 40 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da für diese Patientengruppe keine klinischen Daten vorliegen.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Verpasste oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollte sie so bald wie möglich innerhalb von 6 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wurde, sollte sie ausgelassen und die nächste Dosis zum regulären Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis erbrochen wurde, sollten keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollten am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Ein großes Blutbild und laborchemische Blutuntersuchungen, einschließlich der Leberenzyme, sollten vor Beginn der Behandlung, alle zwei Wochen während der ersten zwei Behandlungsmonate, dann einmal monatlich während der ersten zwei Jahre der Behandlung und danach je nach klinischer Indikation untersucht werden. Bei bestimmten Patienten kann eine häufigere und kontinuierliche Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich sein. Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionsstufen

Dosis-Level	Dosierung und Zeitplan	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	40 mg einmal täglich	Eine 40 mg Tablette / einmal täglich
Erste Dosisreduktion	20 mg einmal täglich	Zwei 10 mg Tabletten / einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	10 mg einmal täglich	Eine 10 mg Tablette / einmal täglich

Die empfohlenen Dosisanpassungen von Voranigo und die Behandlung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Voranigo und Maßnahmen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Maßnahmen und Dosisanpassungen
Hepatotoxizität (Erhöhung von ALT oder AST) (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 ALT- oder AST-Erhöhung > ULN bis 3x ULN <i>ohne</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin > 2 x ULN	Setzen Sie die Behandlung mit Voranigo in der derzeitigen Dosierung fort. Überwachen Sie die Leberenzyme wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf < Grad 1.
	Grad 2 ALT oder AST > 3 bis 5 x ULN <i>ohne</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin > 2 x ULN	<u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert. • Erholung innerhalb von ≤ 28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo in der gleichen Dosierung. • Erholung innerhalb von > 28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1). <u>Wiederauftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert und nehmen Sie dann die Behandlung mit Voranigo in reduzierter Dosierung wieder auf (siehe Tabelle 1).
	Grad 3 ALT oder AST > 5 bis 20 x ULN <i>ohne</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin > 2 x ULN	<u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert. • Erholung innerhalb von ≤ 28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1). • Keine Erholung innerhalb von ≤ 28 Tagen, setzen Sie Voranigo dauerhaft ab. <u>Wiederauftreten:</u> Setzen Sie Voranigo dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.
	Grad 2 oder 3 ALT oder AST > 3 bis 20 x ULN <i>mit</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin > 2 x ULN ohne klare alternative Erklärung ^b	Setzen Sie Voranigo dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.
	Grad 4 ALT oder AST > 20 x ULN	Setzen Sie Voranigo dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.

Andere Nebenwirkungen	Grad 3	<u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo bis zur Erholung der Werte auf $\leq$ Grad 1 oder auf den Ausgangswert. Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1). <u>Wiederauftreten:</u> Setzen Sie Voranigo dauerhaft ab.
	Grad 4	Setzen Sie Voranigo dauerhaft ab.

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)

^a Nebenwirkungen, eingestuft nach den gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des Nationalen Krebsinstituts (Common Terminology criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), Version 5.0.

^b Wenn eine alternative Ätiologie festgestellt wird, kann die Behandlung mit Voranigo in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1) nach Abklingen auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wird keine Dosisanpassung für Patienten ≥ 65 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Die Pharmakokinetik von Vorasidenib und dem Metaboliten AGI-69460 wurde bei Patienten mit einer eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Vorasidenib sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Die Pharmakokinetik von Vorasidenib und AGI-69460 wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Vorasidenib sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten bei Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Voranigo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten sollten einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme von Voranigo keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt

werden. Sie sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da keine Daten vorliegen, die eine ähnliche Bioverfügbarkeit des Arzneimittels bestätigen, wenn Tablettenmanipulationen vorgenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Es wurden Fälle von arzneimittelinduzierter Hepatotoxizität, einschließlich schwerer Fälle von Leberversagen, Lebernekrose und akuter Hepatitis bei Patienten unter Vorasidenib-Behandlung in der zulassungsrelevanten klinischen Studie sowie nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Leberenzyme (einschließlich ALT, AST und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)) sowie das Gesamtbilirubin müssen vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten 2 Monate der Behandlung, dann einmal monatlich während der ersten 2 Jahre der Behandlung und danach nach klinischer Indikation kontrolliert werden. Bei ALT- oder AST-Erhöhen $\leq$ dem 3-fachen des ULN ist eine wöchentliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Je nach Schweregrad der Leberenzymanomalien ist die Behandlung zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Karzinogenitätsrisiko

Tierversuche weisen möglicherweise auf ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko hin (insbesondere in der Leber, siehe Abschnitt 5.3). Es wurden noch keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt und die Daten zur langfristigen klinischen Sicherheit sind unzureichend. Daher kann ein Karzinogenitätsrisiko beim Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung

Vorasidenib kann den Fötus schädigen, wenn es von einer schwangeren Frau eingenommen wird. Es wird empfohlen, bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die planen, ein Kind zu bekommen, sollte eine reproduktionsmedizinische Beratung empfohlen werden.

Vorasidenib kann die Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, daher wird die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Männliche Patienten

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten sich vor der Behandlung über die Kryokonservierung von Spermia beraten lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vorasidenib wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) nicht belegt. Vorasidenib sollte bei Patienten mit vorbestehenden schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) mit Vorsicht angewendet

werden und diese Patientengruppe sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und Sicherheit von Vorasidenib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Vorasidenib sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lactose

Voranigo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In *in vitro* Untersuchungen wurde gezeigt, dass Vorasidenib ein starker Induktor ist, der den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) aktiviert und die Plasmakonzentration gleichzeitig verabreichter Medikamente beeinflussen kann, die durch Enzyme oder Transporter metabolisiert oder transportiert werden, deren Expression durch PXR vermittelt wird.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Vorasidenib

Starke CYP1A2-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit starken CYP1A2-Inhibitoren (Fluvoxamin und Ciprofloxacin) kann die Vorasidenib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren sollte vermieden werden, und während der Behandlung mit Vorasidenib sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden, die keine starken Inhibitoren von CYP1A2 sind.

In einer *in vivo* Arzneimittelinteraktionsstudie erhöhte die gleichzeitige Gabe von 20 mg Vorasidenib mit einem starken CYP1A2-Inhibitor (500 mg Ciprofloxacin zweimal täglich über 14 Tage) die maximale Plasmakonzentration von Vorasidenib (C_{max}) um 29 % und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) um 153 %.

Moderate CYP1A2-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit moderaten CYP1A2-Induktoren (Phenytoin und Rifampicin) kann die Vorasidenib-Plasmakonzentration verringern. Ziehen Sie während der Behandlung mit Vorasidenib alternative Therapien in Betracht, die keine moderaten CYP1A2-Induktoren beinhalten.

Magensäure reduzierende Mittel

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vorasidenib nach gleichzeitiger Gabe von Vorasidenib mit dem Antazidum Omeprazol beobachtet.

Auswirkungen von Vorasidenib auf andere Arzneimittel

Cytochrom P450 (CYP)-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amitriptylin, Alfentanil, Carbamazepin, Ciclosporin, Dosulepin, Everolimus, Fentanyl, Fosphenytoin, Ifosfamid, Imipramin, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Tamoxifen, Trimipramin, Valproinsäure und Warfarin) kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Substraten dieser Enzyme mit enger therapeutischer Breite sollte bei Patienten, die Vorasidenib einnehmen, vermieden werden.

Sensitive Substrate von CYP-Enzymen ohne enge therapeutische Breite

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit sensitiven Substraten von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 ohne enge therapeutische Breite (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bupropion, Buspiron, Celecoxib, Darunavir, Ibrutinib, Midazolam, Repaglinid, Saquinavir, Tipranavir und Triazolam) kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Ziehen Sie während der Behandlung mit Vorasidenib alternative Therapien in Betracht, die keine sensitiven Substrate dieser Enzyme sind.

Wechselwirkungen mit Transportern

In vitro ist Vorasidenib ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Gabe von Vorasidenib zusammen mit BCRP-Substraten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rosuvastatin) ist Vorsicht geboten.

Hormonelle Verhütungsmittel

Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, daher wird die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit Vorasidenib ein Schwangerschaftstest empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Da der Einfluss von Vorasidenib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Vorasidenib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Toxizität für die embryo-fötale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Vorasidenib darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter oder männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vorasidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Das Stillen sollte während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten am Menschen zu den Auswirkungen von Vorasidenib auf die Fertilität vorhanden. Bei Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung an weiblichen und männlichen Tieren wurden Auffälligkeiten bei den Fortpflanzungsorganen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt. Patientinnen und Patienten, die planen, ein Kind zu bekommen, sollte eine reproduktionsmedizinische Beratung empfohlen werden, und Männer sollten sich vor der Behandlung über die Kryokonservierung von Sperma beraten lassen (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vorasidenib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, einschließlich Anomalien der Laborwerte, waren ein erhöhter ALT-Wert (59,3 %), ein erhöhter AST-Wert (45,5 %), ein erhöhter GGT-Wert (37,7 %), Ermüdung (36,5 %) und Durchfall (24,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 waren erhöhte ALT- (9,6 %), erhöhte AST- (4,2 %) und erhöhte GGT-Werte (3,0 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Leberversagen, Autoimmunhepatitis und erhöhte ALT-Werte traten bei 0,6 % der Patienten auf, die Voranigo erhielten.

Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Vorasidenib aufgrund einer ALT-Wert-Erhöhung $\geq$ Grad 3 oder einer Autoimmunhepatitis wurde bei 3,0 % bzw. bei 0,6 % der Patienten berichtet.

Bei 18,6 % der mit Vorasidenib behandelten Patienten kam es zu einer Dosisunterbrechung aufgrund einer Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die eine Dosisunterbrechung erforderlich machten, waren erhöhte ALT-Werte (14,4 %) und erhöhte AST-Werte (6,0 %).

Eine Dosisreduktion von Vorasidenib aufgrund einer Nebenwirkung trat bei 9,6 % der Patienten auf. Die häufigste Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderte, war ein erhöhter ALT-Wert (7,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen basieren auf Studiendaten (INDIGO-Studie [N = 167]) und Erfahrungen nach der Markteinführung von Voranigo.

Die Nebenwirkungen, die bei mit Vorasidenib behandelten Patienten gemeldet wurden, sind unten in Tabelle 3 nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Vorasidenib behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytenzahl vermindert ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperglykämie
		Appetit vermindert
		Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe
		Abdominalschmerz
	Häufig	Gastro-oesophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht ^a
		Aspartat-Aminotransferase erhöht ^a
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht ^a
	Häufig	Alkalische Phosphatase erhöht ^a
		Bilirubin im Blut erhöht ^a
	Gelegentlich	Leberversagen
		Autoimmunhepatitis
		Lebernekrose
	Nicht bekannt	Arzneimittelbedingter Leberschaden*
		Akute Hepatitis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung

*Im Rahmen der Anwendung nach der Zulassung festgestellt.

^aAnomalie des Laborwertes, definiert als neu aufgetreten oder um mindestens einen Grad verschlechtert gegenüber dem Ausgangswert, oder der Ausgangswert ist unbekannt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lebertoxizität

In der INDIGO-Studie traten bei 18,6 % der 167 mit Vorasidenib behandelten Patienten Erhöhungen der ALT-Werte um das 3-fache des ULN und bei 8,4 % Erhöhungen der AST-Werte um das 3-fache des ULN auf. Bei 1,2 % dieser Patienten traten gleichzeitig Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte um das 3-fache des ULN sowie des Gesamtbilirubins um das 2-fache des ULN auf. Die Erhöhungen der Leberenzyme und des Bilirubins waren vorübergehend und besserten sich oder verschwanden mit einer Dosisänderung oder dem dauerhaften Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (jeder Schweregrad) betrug bei AST und ALT 85,0 Tage (Bereich: 14-451 Tage) bzw. 57,0 Tage (Bereich: 1-506 Tage). Jede der folgenden

Nebenwirkungen – Leberversagen, Lebernekrose und Autoimmunhepatitis – wurde in der INDIGO-Studie unter der Behandlung mit Vorasidenib jeweils einmal berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird sich die Toxizität wahrscheinlich als Verschlimmerung der mit Vorasidenib assoziierten Nebenwirkungen manifestieren (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene unterstützende Behandlung erhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Vorasidenib-Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XM04

Wirkmechanismus

Vorasidenib ist ein Hemmstoff, der auf die mutierten Enzyme IDH1 und IDH2 abzielt. Bei Patienten mit einem Astrozytom oder Oligodendrogliom führen IDH1- und IDH2-Mutationen zu einer Überproduktion des onkogenen Metaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG), was zu einer gestörten Zelldifferenzierung führt, die zur Onkogenese beiträgt. Die Hemmung der mutierten Proteine IDH1 und IDH2 durch Vorasidenib hemmt die anormale Produktion von 2-HG, was zu einer Ausdifferenzierung der malignen Zellen und einer Verringerung ihrer Proliferation führt. Präklinische Studien, die die Fähigkeit von Vorasidenib zur Verringerung der Tumorgroße untersuchen, wurden nicht durchgeführt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde beobachtet, dass eine therapeutische Tagesdosis von Vorasidenib die 2-HG-Konzentrationen im Tumor bei Probanden mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Gliom senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vorasidenib wurde in der INDIGO-Studie untersucht, einer randomisierten (1:1), multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie mit 331 Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Jahren und einem Gewicht von ≥ 40 kg. Bei den teilnahmeberechtigten Patienten musste ein Astrozytom oder Oligodendrogliom des Grades 2 gemäß den WHO-Kriterien von 2016 mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation vorliegen; zudem mussten sie (einen) chirurgische(n) Eingriff(e), einschließlich Biopsie, subtotaler Resektion oder vollständiger Resektion (gross total resection, GTR), als einzige Behandlung erhalten haben und nach Ansicht des Prüfarztes keine unmittelbare Notwendigkeit für eine Chemo- oder Strahlentherapie aufweisen. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die eine im MRT auswertbare, messbare, nicht fortschreitende Erkrankung aufwiesen, die von einem verblindeten, unabhängigen Prüfungsausschuss (BIRC) bestätigt wurde. Patienten mit zentral bestätigter, fortschreitender Erkrankung durften teilnehmen, vorausgesetzt, das Fortschreiten war minimal, nicht nodulär, nicht messbar und hatte sich zwischen den beiden letzten Scans nicht verändert. Die

INDIGO-Studie schloss Patienten aus, die zuvor eine Anti-Tumor-Behandlung, einschließlich Chemo- oder Strahlentherapie, erhalten hatten. Der IDH1- oder IDH2-Mutationsstatus wurde prospektiv mit dem Oncomine Dx Target Test bestimmt.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Vorasidenib 40 mg oral einmal täglich oder ein entsprechendes Placebo bis zum radiologischen Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem lokalen 1p19q-Status (co-deletiert oder nicht co-deletiert) und der Ausgangsgröße des Tumors (Durchmesser ≥ 2 cm oder < 2 cm). Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, durften nach einer dokumentierten radiologischen Krankheitsprogression auf Vorasidenib umgestellt werden, sofern sie nach Ansicht des Prüfarztes nicht sofort eine Chemo- oder Strahlentherapie benötigten.

Das primäre Maß für die Wirksamkeit war das radiologische progressionsfreie Überleben (PFS), das von einem BIRC nach den modifizierten Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens in der Neuroonkologie bei niedriggradigen Gliomen (modified Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma, RANO- LGG) (nur radiologische Progression) bewertet wurde.

Die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale der Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Unter den 168 Patienten, die auf Vorasidenib randomisiert wurden, lag das Durchschnittsalter bei 41 Jahren (Spanne: 21 bis 71 Jahre), wobei 98,8 % der Patienten 18-64 Jahre alt waren. Ein einziger pädiatrischer Patient im Alter von 16 Jahren wurde auf Placebo randomisiert, und kein Patient unter 18 Jahren wurde auf Vorasidenib randomisiert. Die Mehrheit der Patienten war männlich (60,1 %), 74,4 % waren Patienten weißer Hautfarbe, 3,0 % waren asiatischer Herkunft, 1,2 % waren Patienten mit schwarzer Hautfarbe, 1,2 % andere und 19,6 % machten keine Angaben; 53,6 % der Patienten hatten einen Karnofsky-Performance-Status (KPS) von 100, 45,8 % einen KPS von 90-80 und 0,6 % einen KPS von 70-60. Die meisten Patienten hatten mindestens eine frühere Operation wegen eines Glioms (75 %) und 25 % hatten ≥ 2 frühere Operationen. In beiden Armen hatten 95 % der Patienten eine IDH1-R132-Mutation und 5 % eine IDH2-R172-Mutation.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für PFS sind in Tabelle 4 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit der INDIGO-Studie (Studie AG881-C-004)

Wirksamkeitsparameter	Voranigo 40 mg täglich (n = 168)	Placebo (n = 163)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Anzahl der Ereignisse, n (%)		
Fortschreitende Erkrankung	47 (28,0)	88 (54,0)
Tod	0	0
Medianes PFS, Monate (95 % KI)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Hazard Ratio (95 % KI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-Wert^c	0,000000067	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; NE = Nicht schätzbar

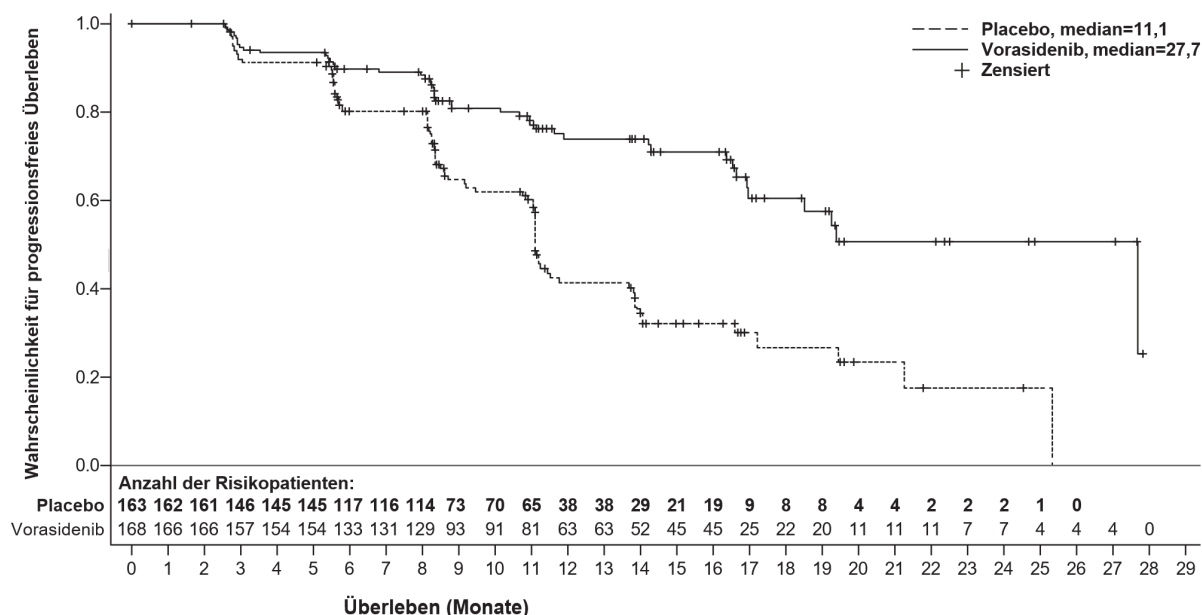
Der vollständige Analysesatz umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden.

^a Das 95 %-Konfidenzintervall für den Median wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

^b Geschätzt mit dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das um die folgenden Stratifikationsfaktoren bereinigt wurde: 1p19q-Status und Ausgangsgröße des Tumors.

^c Geschätzt anhand eines einseitigen stratifizierten Logrank-Tests. Das PFS wurde mit einem einseitigen Wirksamkeitsgrad α -Level von 0,000359 getestet, basierend auf einer aktualisierten Wirksamkeitsgrenze, die dem Informationsanteil von 82 % entspricht.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben nach BIRC-Review in der INDIGO-Studie



Eine aktualisierte PFS-Analyse des BIRC, die bei 96 % (N = 158) der Ereignisse durchgeführt wurde, bestätigte den Nutzen von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio: 0,35 [95 % KI: 0,25, 0,49]). Nach 24 Monaten betrug die progressionsfreie Überlebensrate 59 % (95 % KI: 48,4, 67,8) in der Vorasidenib-Gruppe und 26 % (95 % KI: 17,9, 35,3) in der Placebo-Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war für den Vorasidenib-Arm nicht schätzbar (95 % KI: 22,1, nicht schätzbar) und betrug für den Placebo-Arm 11,4 (95 % KI: 11,1, 13,9) Monate.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren

Die Anwendung von Vorasidenib bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogliom wird durch pharmakokinetische Daten unterstützt, die zeigen, dass das Alter keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib hat (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vorasidenib wurde bei Patienten mit niedriggradigem Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation und bei gesunden Probanden untersucht. Das pharmakokinetische Profil von Vorasidenib ist bei Patienten mit niedriggradigem Gliom und gesunden Probanden ähnlich.

Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von 40 mg betrug die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) für Vorasidenib 2,0 Stunden, der geometrische Mittelwert der C_{max} betrug 75,4 ng/ml (CV %: 44), und der geometrische Mittelwert der AUC betrug 2 860 h*ng/ml (CV %: 56). Im Steady State betrug der geometrische Mittelwert der C_{max} von Vorasidenib 133 ng/ml (CV %: 73) und der geometrische Mittelwert der AUC 1 988 h*ng/ml (CV %: 95). Bei den meisten Patienten trat innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels ein zweiter Plasmakonzentrationspeak auf, der jedoch niedriger war als der beobachtete C_{max} -Wert 2 Stunden nach der Einnahme. Obwohl die

absolute Bioverfügbarkeit nicht direkt bestimmt wurde, wird die Resorption von Vorasidenib für die 40-mg-Filmtabletten als moderat bis hoch eingeschätzt.

Das Akkumulationsverhältnis betrug ungefähr 3,8 für $C_{\max}$ und 4,4 für die AUC. Stabile Plasmaspiegel wurden nach 2 bis 3 Wochen bei einmaliger täglicher Einnahme erreicht.

Die mittlere $C_{\max}$ und AUC von Vorasidenib stiegen um das 3,1- bzw. 1,4-fache, wenn Vorasidenib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde. Die Einnahme von Vorasidenib mit einer fettarmen Mahlzeit führte zu einem Anstieg der $C_{\max}$ und der AUC von Vorasidenib um das 2,3 bzw. 1,4-fache (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Vorasidenib hat ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 3 930 l (CV %: 40). Das Verteilungsvolumen von Vorasidenib nach einer einzigen Mikrodosis von 0,1 mg intravenös beträgt 1 110 l. Die gebundene Plasmaproteinfraktion für Vorasidenib und AGI-69460 betrug 97 % bzw. 87 %. Sowohl Vorasidenib als auch AGI-69460 binden bevorzugt an Serumalbumin und nicht an saures Alpha-1-Glykoprotein. Das Blut-Plasma-Verhältnis von Vorasidenib liegt bei 0,87, das Blut-Plasma-Verhältnis von AGI-69460 bei 1,38 und das Verhältnis von Hirntumor- zu Plasmakonzentration von Vorasidenib bei 1,6.

Biotransformation

Vorasidenib wird hauptsächlich durch CYP1A2 verstoffwechselt, mit vernachlässigbaren bis geringen Beiträgen von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5. Nicht-CYP-abhängige Stoffwechselwege, können bis zu 30 % zur metabolischen Clearance von Vorasidenib in der Leber beitragen.

AGI-69460 ist ein nachgeschalteter aktiver Metabolit von Vorasidenib. Nach einer oralen Einzeldosis von 40 mg Vorasidenib betrug die beobachtete $T_{\max}$ für den Metaboliten AGI-69460 336 Stunden, der beobachtete geometrische Mittelwert $C_{\max}$ betrug 3,32 ng/ml (CV %: 55,6) und der geometrische Mittelwert der AUC_{0-t} betrug 1 172 h*ng/ml (CV %: 61). Im Steady State betrug der geometrische Mittelwert von AGI-69460 $C_{\min,ss}$ 111 ng/ml (CV %: 58) und der geometrische Mittelwert der AUC_{0-4} an Tag 1 des 2. Zyklus betrug 190 h*ng/ml (CV %: 90).

Wechselwirkungen

In vitro besitzt Vorasidenib eine starke Induktionswirkung auf sensitive CYP3A4-Substrate und eine mäßige Induktionswirkung auf empfindliche CYP2B6- und CYP2C19-Substrate (siehe Abschnitt 4.5).

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Vorasidenib ein Inhibitor von BCRP ist. Vorasidenib hemmt nicht das P-Glykoprotein (P-gp) und den hepatischen Organo-Anion-Transporter (organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1. *In-vitro* ist AGI-69460 ein Inhibitor von BCRP und OATP1B3.

Vorasidenib ist kein Substrat von P-gp, BCRP oder der hepatischen Transporter OATP1B1 und OATP1B3.

Elimination

Etwa 89 % der verabreichten radioaktiven Dosis von Vorasidenib, die in einer Pulver-in-Kapsel-Formulierung mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von < 34 % verabreicht wurde, wurde im Laufe von 44 Tagen ausgeschieden, davon 85 % im Stuhl und 4,5 % im Urin. Der Großteil der verabreichten Radioaktivität, die im Stuhl wiederdetektiert wurde, war unverändertes Vorasidenib (55 %), während im Urin kein unverändertes Vorasidenib nachgewiesen wurde.

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Vorasidenib beträgt 238 Stunden (CV %: 57), die effektive Halbwertszeit liegt bei 63,2 Stunden (CV %: 75) und die mittlere scheinbare Clearance beträgt 14,0 l/h (CV %: 56).

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Verabreichung von Voranigo steigen Vorasidenib $C_{\max}$ und AUC proportional zwischen 10 und 40 mg an.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten bis zu 75 Jahren wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktionsstörung ($eGFR > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) hatten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib. Die Pharmakokinetik von Vorasidenib bei Patienten mit einer $eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Eine moderate Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) hatte keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib und AGI-69460. Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung traten nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Vorasidenib keine klinisch relevanten Veränderungen der gesamten oder freien (ungebundenen) Vorasidenib-Konzentrationen auf (ähnliche Vorasidenib- $C_{\max}$ -Werte und ein Anstieg der Vorasidenib-AUC_{0-t} um 26,0 % wurden beobachtet, während die AGI-69460-Exposition abnahm). Die Pharmakokinetik von Vorasidenib und AGI-69460 bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Andere

Es wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib in Abhängigkeit von Alter (16 bis 75 Jahre), Rasse, Ethnizität und Körpergewicht (43,5 bis 168 kg) beobachtet. Bei weiblichen Patienten wurde eine 1,6-fach höhere Vorasidenib-Exposition im Vergleich zu männlichen Patienten beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten zeigten, dass das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vorasidenib hat. Es wird erwartet, dass die Exposition von Vorasidenib bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren ähnlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Zieltoxizitäten, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung festgestellt wurden, betreffen Leber, Magen-Darm-Trakt, Haut, Nieren, Skelettmuskeln, Fortpflanzungsorgane und Brustdrüse.

Vorasidenib war im *in-vitro*-Test zur bakteriellen reversen Mutation (Ames-Test), im *in-vitro*-Mikronukleustest an menschlichen Lymphozyten und im *in-vivo*-Mikronukleustest an

Rattenknochenmark nicht genotoxisch. AGI-69460, sein wichtigster zirkulierender Metabolit, war im Ames-Test, im *in-vitro*-Mikronukleustest an menschlichen Lymphozyten und in den *in-vivo*-Mikronukleus- und Comet-Tests an Rattenknochenmark nicht genotoxisch.

In der 13-wöchigen Studie an Affen wurde bei der primären Nekropsie eine Hyperplasie der Kupffer-Zellen beobachtet, die sich nach der Erholungsphase bei der 8-fachen klinischen Exposition verschlimmerte. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei Ratten auf eine hormonelle Störung hin. Diese Befunde können auf ein potenzielles karzinogenes Risiko hindeuten. Studien zur Karzinogenität wurden mit Vorasidenib noch nicht durchgeführt.

Mit Vorasidenib wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane wurden bei Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe nach Verabreichung von Vorasidenib an Ratten festgestellt. Zu den unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane gehörten Atrophie der Eierstöcke, der Gebärmutter, des Gebärmutterhalses und der Vagina sowie Veränderungen des Östruszyklus. Bei männlichen Ratten wurden Auswirkungen auf Nebenhoden (Zelltrümmer), Samenblase/Prostata (Atrophie) und Hoden (Gewicht, tubuläre Degeneration) festgestellt. Diese Auswirkungen wurden in der 13-wöchigen Studie an Ratten bei der niedrigsten getesteten Dosis von 5 mg/kg/Tag beobachtet; dies entspricht einer Exposition, die 26-mal höher war als die menschliche Exposition bei einer Tagesdosis von 50 mg.

Vorasidenib verursachte eine embryo-fetale Toxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen (höhere Inzidenz von Resorptionen, verzögerte Verknöcherung, viszerale Missbildungen bei Niere und Hoden bei Ratten). Diese Auswirkungen traten bei Dosen auf, die im Vergleich zu Patienten, die die therapeutische Tagesdosis erhielten, höher waren. Die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) Expositionsverhältnisse bzgl. der embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen lagen bei 8,0 bis 28,5 bzw. 1,1 bis 4,9 an den Trächtigkeitstagen 6 und 17 bei der Ratte und 6 und 19 beim Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (enthält mikrokristalline Cellulose und colloidales, wasserfreies Siliciumdioxid)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol (E1521)

Druckfarbe

Schwarzes Eisenoxid (E172)
Propylenglycol (E1520)
Hypromellose (E464)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer mit Polyethylen (PE) beschichteten Induktionshitzeversiegelung mit drei Silikagel-Trockenmitteln in HDPE-Behältern. Packungsgröße von 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in der Tablettenflasche enthaltene Silikagel-Trockenmittel nicht zu schlucken.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1912/001
EU/1/25/1912/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voranigo 10 mg Filmtabletten
Vorasidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1912/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voranigo 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENLABEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Voranigo 10 mg Filmtabletten
Vorasidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1912/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voranigo 40 mg Filmtabletten
Vorasidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1912/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Voranigo 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENLABEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voranigo 40 mg Filmtabletten
Vorasidenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Ungenutzten Inhalt vorschriftsmäßig entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1912/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Voranigo 10 mg Filmtabletten Voranigo 40 mg Filmtabletten Vorasidenib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Voranigo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Voranigo beachten?
3. Wie ist Voranigo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Voranigo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Voranigo und wofür wird es angewendet?

Was ist Voranigo und wie wirkt es

Voranigo ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Vorasidenib enthält.

Es wird zur Behandlung von Krebserkrankungen des Gehirns, die als Astrozytom oder Oligodendrogliom bezeichnet werden, bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und älter eingesetzt, die mindestens 40 kg wiegen, bei denen (eine) Operation(en) die einzige(n) Behandlung(en) war(en) und die nicht sofort eine andere Behandlung wie Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

Dieses Medikament wird nur dann eingesetzt, wenn die Krebszellen Veränderungen in den Genen (Mutationen) aufweisen, welche Proteine bilden, die als IDH1 und IDH2 bekannt sind. Vor dem Beginn der Behandlung wird der Arzt einen Test durchführen lassen, um zu prüfen, ob die Zellen diese Mutation aufweisen. Die Proteine IDH1 und IDH2 spielen eine wichtige Rolle bei der Energiegewinnung der Zellen. Wenn das *IDH1*- oder *IDH2*-Gen mutiert ist, werden diese Proteine verändert und funktionieren nicht richtig. Dies führt zu Veränderungen in den Zellen, die zur Entstehung von Krebs führen können.

Vorasidenib, der Wirkstoff, der in Voranigo enthalten ist, blockiert die anormalen IDH1- und IDH2-Proteine. Bei Patienten mit Astrozytom- oder Oligodendrogliom-Hirntumoren arbeiten diese Proteine

nicht richtig, was zu einer Überproduktion einer Substanz namens 2-Hydroxyglutarat (2-HG) führt, die eine Rolle dabei spielt, dass sich normale Zellen in Krebszellen verwandeln. Durch die Blockade dieser Proteine stoppt Vorasidenib die anormale Produktion von 2-HG, was dazu beiträgt, das Wachstum des Krebses zu verlangsamen oder zu stoppen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Voranigo beachten?

Voranigo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Vorasidenib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Voranigo einnehmen,

- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie Leberprobleme haben.

Überwachung der Leberfunktion

Voranigo kann die Funktionsfähigkeit Ihrer Leber beeinträchtigen. Ihr Arzt wird vor der Behandlung mit Voranigo und, falls erforderlich, auch während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen. Falls nötig, kann Ihr Arzt Ihre Dosis reduzieren, die Behandlung vorübergehend unterbrechen oder dauerhaft beenden.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome entwickeln, die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen sein können:

- Gelbfärbung der Haut oder des weißen Bereichs in den Augen (Gelbsucht)
- dunkler „teefarbener“ Urin
- Appetitlosigkeit
- Schmerzen im oberen rechten Bauchraum
- Schwächegefühl oder starke Müdigkeit

Schwangerschaft und Empfängnisverhütung

Dieses Arzneimittel kann das Baby während der Schwangerschaft schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Männer, die Voranigo einnehmen, müssen ebenfalls während der Behandlung und mindestens 2 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie eine Partnerin haben, die schwanger werden kann (siehe „Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern“).

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel **nicht** an Kinder unter 12 Jahren. Es wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Voranigo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Der Grund hierfür ist, dass Voranigo die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann und dass einige andere Arzneimittel die Wirkung von Voranigo beeinflussen können.

Ganz besonders wichtig ist es, Ihren Arzt oder Apotheker darüber zu informieren, wenn Sie eines der folgenden, unten aufgelisteten Arzneimittel einnehmen:

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen, wenn sie zusammen mit Voranigo eingenommen werden, indem sie die Menge von Voranigo im Blut erhöhen:

- **Ciprofloxacin** (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
- **Fluvoxamin** (zur Behandlung von Depressionen)

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Voranigo verringern, indem sie die Menge von Voranigo im Blut verringern:

- **Rifampicin** (zur Behandlung von Tuberkulose oder bestimmten anderen Infektionen)
- **Phenytoin** (zur Behandlung von Epilepsie)

Voranigo kann die Wirksamkeit der folgenden Arzneimittel verringern, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut verringert:

- **Alfentanil** (verwendet für die Narkose bei Operationen)
- **Carbamazepin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Phenytoin** (zur Behandlung von Krampfanfällen)
- **Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus** (Arzneimittel, die nach einer Organtransplantation verwendet werden, um die körpereigene Immunantwort zu kontrollieren)
- **Fentanyl** (verwendet bei starken Schmerzen)
- **Pimozid** (zur Behandlung abnormer Gedanken und Gefühle)
- **Chinidin** (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- **Ibrutinib, Ifosfamid, Tamoxifen** (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten)
- **Buspiron** (zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems und/oder zur Linderung von Angstzuständen)
- **Darunavir, Saquinavir, Tipranavir** (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- **Midazolam, Triazolam** (zum Einschlafen und/oder zur Linderung von Angstzuständen)
- **Amitriptylin, Dosulepin, Imipramin, Trimipramin** (zur Behandlung von Depressionen)
- **Bupropion** (hilft Ihnen, mit dem Rauchen aufzuhören)
- **Celecoxib** (zur Behandlung von Arthritis)
- **Repaglinid** (zur Behandlung von Diabetes)
- **Rosuvastatin** (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- **Valproinsäure** (zur Behandlung von Epilepsie)
- **Warfarin** (zur Behandlung von Blutgerinnseln)
- **Hormonelle Arzneimittel zur Empfängnisverhütung** (Arzneimittel zur Verhinderung von Schwangerschaften, wie z. B. Anti-Baby-Pillen). Siehe Abschnitt unten "Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern".

Die hier aufgeführten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die mit Voranigo eine Wechselwirkung eingehen können. Fragen Sie vor der Einnahme von Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Voranigo darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, da es dem ungeborenen Kind schaden könnte. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollte Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn einen Schwangerschaftstest durchführen.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit Voranigo schwanger werden.

Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Voranigo darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, da es dem ungeborenen Kind schaden könnte. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Voranigo und für mindestens 2 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Voranigo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Voranigo kann dazu führen, dass hormonelle Verhütungsmittel (wie Antibabypillen, Verhütungspflaster oder -implantate) nicht mehr richtig wirken. Wenn Sie oder Ihr Partner eine hormonelle Verhütungsmethode anwenden, müssen Sie zusätzlich eine Barriere-Methode (wie z. B. Kondome oder ein Diaphragma) verwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über die richtige Verhütungsmethode für Sie und Ihren Partner.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Voranigo in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit Voranigo und für mindestens 2 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Voranigo nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Voranigo kann Ihre Fähigkeit, ein Kind zu bekommen, beeinträchtigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie es einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Voranigo Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Voranigo enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (in Milch oder Milcherzeugnissen enthalten). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Voranigo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Voranigo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter):

- Patienten, die mindestens 40 kg wiegen, nehmen **40 mg (eine 40 mg Tablette)** einmal täglich ein.
- Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, sollten Voranigo nicht einnehmen.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Voranigo bestimmte Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4 "Welche Nebenwirkungen sind möglich?"), kann Ihr Arzt Ihre Dosis reduzieren, Ihre Behandlung vorübergehend unterbrechen oder dauerhaft beenden. Ändern Sie nicht Ihre Dosis oder beenden Sie die Einnahme von Voranigo nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wie und wann ist Voranigo einzunehmen

- Voranigo wird einmal täglich oral eingenommen. Sie sollten versuchen, das Arzneimittel jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

- Schlucken Sie die Tablette als Ganzes mit einem Glas Wasser. Die Tablette darf nicht geteilt, zerdrückt oder gekaut werden; Sie erhalten möglicherweise nicht die volle Dosis, die Sie benötigen, wenn Sie nicht eine ganze Tablette schlucken.
- Nehmen Sie mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme der Tablette keine Nahrung zu sich.
- Wenn Sie sich nach Einnahme Ihrer üblichen Dosis übergeben müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein.

Schlucken Sie nicht das Trockenmittel im Behälter.

Wenn Sie eine größere Menge von Voranigo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Voranigo vergessen haben

Achten Sie darauf, die Einnahme von Voranigo nicht zu vergessen. Wenn Sie eine Dosis um weniger als 6 Stunden vergessen haben, nehmen Sie sie ein, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein. Wenn Sie eine Dosis um mehr als 6 Stunden vergessen haben, sollten Sie die Dosis auslassen und mit der Einnahme der nächsten Dosis bis zur vorgesehenen Zeit warten.

Wenn Sie die Einnahme von Voranigo abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Voranigo nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Es ist wichtig, dass Sie Voranigo jeden Tag einnehmen, so lange Ihr Arzt es Ihnen verordnet hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nehmen Sie das Arzneimittel nicht mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt kann Ihre Dosis verringern, die Behandlung unterbrechen oder ganz beenden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Leberenzymwerte, die in Bluttests gemessen wurden (siehe Abschnitt 2 „Überwachung der Leberfunktion“)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Eine Erkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem fälschlicherweise die Leber angreift (Autoimmunhepatitis); dies kann zu Leberschäden führen
- Absterben von Leberzellen (Lebernekrose)
- Unfähigkeit der Leber, ordnungsgemäß zu funktionieren (Leberversagen)

Nicht bekannt (Häufigkeit lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzen)

- Anzeichen und Symptome einer durch das Arzneimittel verursachten Leberschädigung (siehe Abschnitt 2, „Überwachung der Leberfunktion“)
- Plötzlich auftretende Leberentzündung (akute Hepatitis)

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Abdominalschmerz (Bauchschmerzen)
- Durchfall
- In Bluttests gemessene verminderte Anzahl an Blutplättchen, also an Komponenten, die die Blutgerinnung unterstützen; dies kann Blutungen und Blutergüsse verursachen
- Müdigkeit
- Schwindelgefühl (Benommenheit)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhter Blutspiegel von Bilirubin, einem gelben Abbauprodukt des Blutfarbstoffs (siehe Abschnitt 2, „Überwachung der Leberfunktion“)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Verminderter Appetit
- Niedrige Phosphatspiegel, die in Bluttests gemessen wurden (Hypophosphatämie); dies kann zu Verwirrtheit oder Muskelschwäche führen
- Atemnot
- Erkrankung, bei der Magensäure in die Speiseröhre aufsteigt

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Voranigo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Behältnisses oder auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Voranigo enthält

Der Wirkstoff ist Vorasidenib

- Voranigo 10 mg: Jede Filmtablette enthält 10 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)
- Voranigo 40 mg: Jede Filmtablette enthält 40 mg Vorasidenib (als Hemicitrat-Hemihydrat)

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-beschichtete mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (E470b) und Natriumdodecylsulfat (E487)
- Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat und Macrogol (E1521)
- Drucktinte: Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520) und Hypromellose (E464)

Siehe Abschnitt 2 „Voranigo enthält Lactose“ und „Voranigo enthält Natrium“.

Wie Voranigo aussieht und Inhalt der Packung

10 mg Filmtabletten

- Weiße bis cremefarbene, runde Tabletten, mit dem Aufdruck „10“ auf einer Seite.

40 mg Filmtabletten

- Weiße bis cremefarbene, längliche Tabletten, mit dem Aufdruck „40“ auf einer Seite.

Voranigo ist in einer Plastikflasche mit kindersicherem Verschluss erhältlich, welche 30 Filmtabletten und 3 Trockenmittelbehälter enthält. Die Flaschen sind in Faltschachteln aus Pappe verpackt. Jede Faltschachtel enthält 1 Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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)40 901 2978

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.