

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película
Voránigo 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vorasidenib (como ácido hemicitrico, hemihidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene lactosa monohidrato, equivalente a 0,60 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Voranigo 40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de vorasidenib (como ácido hemicitrico, hemihidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene lactosa monohidrato, equivalente a 2,39 mg de lactosa (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino, con un diámetro de 6 mm, con "10" impreso en una cara.

Voranigo 40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino, con una longitud de 14,8 mm y una anchura de 6,3 mm, con "40" impreso en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Voranigo en monoterapia está indicado para el tratamiento del astrocitoma u oligodendroglioma predominantemente no captante de Grado 2 con mutación en IDH1 R132 o IDH2 R172 en pacientes

adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kg, que sólo han sido sometidos a intervención quirúrgica y que no necesitan radioterapia o quimioterapia inmediatamente (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Antes de tomar Voranigo, los pacientes deben tener confirmada una mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132 o de la isocitrato deshidrogenasa-2 (IDH2) R172 mediante una prueba diagnóstica adecuada. La presencia de una mutación IDH1 R132 o IDH2 R172 debería ser evaluada mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para este fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la mutación IDH1 R132 o IDH2 R172 debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

Posología

La dosis recomendada de Voranigo en adultos y en adolescentes a partir de 12 años de edad es de 40 mg una vez al día para pacientes que pesen al menos 40 kg. No se puede hacer una recomendación de dosis en pacientes que pesen menos de 40 kg debido a la falta de datos clínicos en esta población.

El tratamiento se debe continuar mientras que se observe un beneficio clínico o hasta que el paciente deje de tolerar el tratamiento.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se olvida una dosis o no se toma a la hora habitual, debe tomarse lo antes posible dentro de las 6 horas siguientes a la de la dosis olvidada. La siguiente dosis debe tomarse a la hora programada.

Si se olvida una dosis durante más de 6 horas, esta debe omitirse y debe tomarse la siguiente dosis a la hora programada.

Si se vomita una dosis, no se deben tomar comprimidos de reemplazo. Los comprimidos deben tomarse de la forma habitual al día siguiente.

Precauciones que deben tomarse antes de la administración y monitorización

Se debe evaluar el recuento hematológico completo y el análisis bioquímico de la sangre, incluyendo las enzimas hepáticas, antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y después, una vez al mes durante los 2 primeros años de tratamiento, y posteriormente según se indique clínicamente. Ciertos pacientes pueden requerir una monitorización más frecuente y continuada (ver sección 4.4).

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Puede ser necesario interrumpir o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Los niveles de reducción de dosis recomendados se indican en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles de reducción de dosis recomendados

Nivel de dosis	Dosis y pauta posológica	Número y dosis de los comprimidos
Dosis inicial	40 mg una vez al día	Un comprimido de 40 mg / una vez al día
Primera reducción de dosis	20 mg una vez al día	Dos comprimidos de 10 mg / una vez al día
Segunda reducción de dosis	10 mg una vez al día	Un comprimido de 10 mg / una vez al día

Las modificaciones recomendadas de la dosis de Voranigo y el manejo de las reacciones adversas se indican en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis de Voranigo y manejo de las reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Manejo y modificaciones de la dosis
Hepatotoxicidad (Elevación de ALT o AST) (ver sección 4.4)	Grado 1 Aumento de ALT o AST >LSN a 3 x LSN <i>sin</i> bilirrubina total simultánea >2 x LSN	Continuar con Voranigo a la dosis actual. Controlar las enzimas hepáticas semanalmente hasta la recuperación a <Grado 1.
	Grado 2 ALT o AST >3 a 5 x LSN <i>sin</i> bilirrubina total simultánea >2 x LSN	<u>Primera aparición:</u> Detener la administración de Voranigo y controlar las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta recuperación a ≤Grado 1 o a nivel basal. - Recuperación en ≤ de 28 días, reanudar Voranigo a la misma dosis. - Recuperación en > de 28 días, reanudar Voranigo a dosis reducidas (ver Tabla 1). <u>Recurrencia:</u> Detener la administración de Voranigo y controlar las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta recuperación a ≤Grado 1 o a nivel basal, y reanudar Voranigo a dosis reducidas (ver Tabla 1).
	Grado 3 ALT o AST >5 a 20 x LSN <i>sin</i> bilirrubina total simultánea >2 x LSN	<u>Primera aparición:</u> Detener la administración de Voranigo y controlar las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta recuperación a ≤Grado 1 o a nivel basal. - Recuperación en ≤ de 28 días, reanudar Voranigo a dosis reducidas (ver Tabla 1). - Si no se recupera en ≤ de 28 días, suspender Voranigo permanentemente. <u>Recurrencia:</u> Suspender Voranigo permanentemente y controlar las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta recuperación a ≤Grado 1 o a nivel basal.
	Grado 2 o 3 Cualquier ALT o AST >3 a 20 x LSN <i>con</i> bilirrubina total simultánea >2 x LSN en ausencia de una explicación alternativa clara ^b	Suspender Voranigo permanentemente y controlar las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta recuperación a ≤Grado 1 o a nivel basal.
	Grado 4 Cualquier ALT o AST >20 x LSN	Suspender Voranigo permanentemente y controlar las enzimas hepáticas dos veces

		por semana hasta recuperación a $\leq$ Grado 1 o a nivel basal.
Otras reacciones adversas	Grado 3	<u>Primera aparición:</u> Detener la administración de Voranigo hasta recuperación a $\leq$ Grado 1 o a nivel basal. • Reanudar Voranigo a dosis reducidas (ver Tabla 1). <u>Recurrencia:</u> Suspender Voranigo permanentemente.
	Grado 4	Suspender Voranigo permanentemente.

Abreviaturas: ALT = Alanina aminotransferasa; AST = Aspartato aminotransferasa; LSN = Límite superior de la normalidad.

^a Reacciones adversas clasificadas según el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 5.0.

^b Si se identifica una etiología alternativa, considerar la reanudación de Voranigo a una dosis reducida (ver Tabla 1) tras la recuperación a Grado 1 o a nivel basal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] > 40 ml/min/1,73 m²). La farmacocinética de vorasidenib y del metabolito AGI-69460 no se ha estudiado en pacientes con una TFGe ≤ 40 ml/min/1,73 m² o con insuficiencia renal que requiera diálisis. Vorasidenib no debe utilizarse en pacientes con una TFGe ≤ 40 ml/min/1,73 m² o que requieran diálisis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). La farmacocinética de vorasidenib y de AGI-69460 no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Vorasidenib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y esta población de pacientes debe ser vigilada estrechamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se dispone de datos clínicos en niños de 12 años a $<$ de 18 años de edad (ver sección 5.1).

Forma de administración

Voranigo se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tomarse una vez al día aproximadamente a la misma hora. Los pacientes no deben ingerir alimentos al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar Voranigo (ver sección 5.2). Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua y no deben partirse, triturarse ni masticarse, ya que no se dispone de datos que confirmen una biodisponibilidad similar del medicamento cuando se manipulan los comprimidos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Se han notificado elevaciones de las enzimas hepáticas, incluyendo alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), con elevación de la bilirrubina total >2 veces el LSN en pacientes tratados con vorasidenib (ver sección 4.8). Se observó insuficiencia hepática y necrosis hepática en un paciente tratado con vorasidenib y hepatitis autoinmune en un paciente tratado con vorasidenib.

Las enzimas hepáticas (incluyendo ALT, AST y gamma-glutamyl transferasa (GGT)) y la bilirrubina total deben monitorizarse antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento y después una vez al mes durante los 2 primeros años de tratamiento, y posteriormente según se indique clínicamente. Se debe valorar la monitorización semanal de las elevaciones de ALT o AST ≤ 3 veces el LSN. Detener la administración, reducir la dosis o suspender permanentemente el tratamiento en función de la gravedad de las anomalías de las enzimas hepáticas (ver sección 4.2).

Riesgo de carcinogenicidad

Los hallazgos en animales pueden sugerir un potencial riesgo carcinogénico (especialmente en el hígado, ver sección 5.3). Aún no se han realizado estudios de carcinogenicidad y los datos de seguridad clínica a largo plazo son insuficientes. Por lo tanto, no se puede excluir un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Vorasidenib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos 2 meses después de la última dosis. A las mujeres que planeen concebir un hijo se les debe aconsejar que pidan asesoramiento relativo a la reproducción.

Vorasidenib puede disminuir las concentraciones de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y durante al menos 2 meses después de la última dosis (ver secciones 4.5 y 4.6).

Pacientes varones

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis. Los hombres deben pedir asesoramiento relativo a la criopreservación de espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vorasidenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clases C de Child-Pugh). Vorasidenib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente (clase C de Child-Pugh) y esta población de pacientes debe ser vigilada estrechamente (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética y la seguridad de vorasidenib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal (TFGe ≤ 40 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia renal que requiera diálisis. Vorasidenib no debe utilizarse en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lactosa

Voranigo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a los experimentos *in vitro*, vorasidenib es un potente inductor a través de la activación del receptor X de pregnano (PXR) y puede afectar a la exposición plasmática de medicamentos coadministrados que se metabolizan o se transportan por enzimas o transportadores cuya expresión está mediada por el PXR.

Efecto de otros medicamentos sobre vorasidenib

Inhibidores potentes del CYP1A2

La coadministración de vorasidenib con inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina y ciprofloxacino) puede aumentar la concentración plasmática de vorasidenib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 y considerar terapias alternativas que no sean inhibidores potentes del CYP1A2 durante el tratamiento con vorasidenib.

En un estudio *in vivo* de interacción farmacológica, la coadministración de 20 mg de vorasidenib con un inhibidor potente del CYP1A2 (500 mg de ciprofloxacino dos veces al día durante 14 días) aumentó la concentración plasmática máxima de vorasidenib (C_{max}) en un 29% y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC) en un 153%.

Inductores moderados del CYP1A2

La coadministración de vorasidenib con inductores moderados del CYP1A2 (fenitoína y rifampicina) puede disminuir la concentración plasmática de vorasidenib. Considerar terapias alternativas que no sean inductores moderados del CYP1A2 durante el tratamiento con vorasidenib.

Agentes reductores de la acidez gástrica

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de vorasidenib tras la coadministración de vorasidenib con el agente reductor del ácido gástrico omeprazol.

Efecto de vorasidenib sobre otros medicamentos

Sustratos del citocromo P450 (CYP) con estrecho margen terapéutico

La coadministración de vorasidenib con sustratos del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 con estrecho margen terapéutico (incluyendo, entre otros, amitriptilina, alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, dosulepina, everólimus, fentanilo, fosfenitoína, ifosfamida, imipramina, fenobarbital, fenitoína, pimozida, quinidina, sirólimus, tacrólimus, tamoxifeno, trimipramina, ácido valproico y warfarina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Debe evitarse el uso concomitante de sustratos de estas enzimas con estrecho margen terapéutico en pacientes que toman vorasidenib.

Sustratos sensibles de enzimas CYP sin estrecho margen terapéutico

La coadministración de vorasidenib con sustratos sensibles del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP3A4 sin estrecho margen terapéutico (incluyendo, entre otros, bupropión, buspirona, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinida, saquinavir, tipranavir y triazolam) puede

disminuir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Considerar terapias alternativas que no sean sustratos sensibles de estas enzimas durante el tratamiento con vorasidenib.

Interacciones con transportadores

In vitro, vorasidenib es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) (ver sección 5.2). Se debe tener precaución al administrar vorasidenib con sustratos de la BCRP (incluyendo, entre otros, rosuvastatina).

Anticonceptivos hormonales

Vorasidenib puede disminuir las concentraciones de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, se recomienda el uso concomitante de un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y durante al menos 2 meses después de la última dosis (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con vorasidenib (ver sección 4.4).

Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis. Dado que no se ha investigado el efecto de vorasidenib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, se deben utilizar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción para evitar el embarazo (ver secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de vorasidenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo embrio-fetal (ver sección 5.3).

No debe utilizarse vorasidenib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil o los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben ser informados del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si vorasidenib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de vorasidenib en la fertilidad. Se observaron efectos en los órganos reproductores durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales hembras y machos (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos. Se debe aconsejar a los pacientes hombres y mujeres que estén planeando concebir un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción, y los hombres deben buscar asesoramiento sobre la criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.4).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Voranigo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio, fueron aumento de ALT (59,3 %), aumento de AST (45,5 %), aumento de GGT (37,7 %), fatiga (36,5%) y diarrea (24,6%).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron aumento de ALT (9,6%), aumento de AST (4,2%) y aumento de GGT (3,0%).

Se produjeron reacciones adversas graves de aumento de ALT en el 0,6% de los pacientes que recibieron Voranigo.

Se notificó la suspensión permanente de vorasidenib debido a un aumento de ALT de grado ≥ 3 en el 3,0% de los pacientes.

Las interrupciones de la dosis debidas a una reacción adversa se produjeron en el 18,6% de los pacientes tratados con vorasidenib. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis fueron el aumento de ALT (14,4%) y el aumento de AST (6,0%).

Las reducciones de dosis de vorasidenib debidas a una reacción adversa se produjeron en el 9,6% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de la dosis fue el aumento de ALT (7,8%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con vorasidenib se enumeran a continuación en la Tabla 3 por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con vorasidenib en el ensayo INDIGO (Estudio AG881-C-004) (N=167)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Recuento de plaquetas disminuido ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiper glucemia
		Disminución del apetito
		Hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Dolor abdominal
	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada ^a
		Aspartato aminotransferasa elevada ^a
		Gamma glutamiltransferasa elevada ^a
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada ^a

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
---	----------------	--------

^aLas anomalías de laboratorio se definen como nuevas o que han empeorado en al menos un grado con respecto al valor basal, o que se desconoce el valor basal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

En el estudio AG881-C-004, de los 167 pacientes tratados con vorasidenib, el 18,6% experimentó elevaciones de ALT > 3 veces el LSN y el 8,4% experimentó elevaciones de AST > 3 veces el LSN. Entre estos pacientes, el 1,2% presentó elevaciones simultáneas de ALT o AST > 3 veces el LSN y bilirrubina total > 2 veces el LSN. Los aumentos de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina fueron transitorios y mejoraron o se resolvieron con la modificación de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4). Se observó insuficiencia hepática y necrosis hepática en un paciente tratado con vorasidenib y hepatitis autoinmune en un paciente tratado con vorasidenib (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, es probable que la toxicidad se manifieste como una exacerbación de las reacciones adversas asociadas a vorasidenib (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser vigilados estrechamente y recibir tratamiento sintomático adecuado (ver secciones 4.2 y 4.4). No existe un antídoto específico para la sobredosis de vorasidenib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos; otros agentes antineoplásicos
Código ATC: L01XM04

Mecanismo de acción

Vorasidenib es un inhibidor dirigido a las enzimas IDH1 e IDH2 mutadas. En pacientes con astrocitoma u oligodendroglioma, las mutaciones de IDH1 e IDH2 conducen a la sobreproducción del metabolito oncogénico 2-hidroxiglutarato (2-HG), lo que provoca un deterioro de la diferenciación celular que contribuye a la oncogénesis. La inhibición de las proteínas IDH1 e IDH2 mutadas por vorasidenib inhibe la producción anormal de 2-HG, causando la diferenciación de las células malignas y una reducción de su proliferación. No se realizaron estudios preclínicos que investigaran la capacidad de vorasidenib para disminuir el tamaño tumoral.

Efectos farmacodinámicos

Se observó que una dosis terapéutica diaria de vorasidenib reducía las concentraciones tumorales de 2-HG en sujetos con glioma IDH1 o IDH2 mutado.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de vorasidenib se evaluaron en el ensayo INDIGO, un estudio de fase 3, aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 331 adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad con un peso ≥ 40 kg. Los pacientes candidatos debían tener un astrocitoma o un oligodendroglioma de Grado 2 según la definición de los criterios de la OMS de 2016 con una mutación IDH1 R132 o con una mutación IDH2 R172, haber sido sometidos a cirugía incluyendo biopsia, resección subtotal o resección total macroscópica como único tratamiento y no necesitar quimioterapia o radioterapia de forma inmediata en opinión del investigador. Se incluyeron pacientes con una RM evaluable, medible, enfermedad no captante, confirmada por el comité de revisión independiente (BIRC, por sus siglas en inglés). Los pacientes con enfermedad captante confirmada a nivel central pudieron ser incluidos siempre que la captación fuera mínima, no nodular, no medible y no hubiera cambiado entre los 2 escáneres más recientes. El ensayo INDIGO excluyó pacientes que habían recibido tratamiento previo contra el cáncer, incluyendo quimioterapia o radioterapia. El estado de mutación IDH1 o IDH2 se determinó prospectivamente mediante la prueba Oncomine Dx Target.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir vorasidenib 40 mg por vía oral una vez al día o el placebo correspondiente hasta la progresión radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del estado local del 1p19q (co-delecionado o no co-codelecionado) y el tamaño basal del tumor (diámetro ≥ 2 cm o < 2 cm). Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al placebo tuvieron la posibilidad de cambiar al tratamiento con vorasidenib tras la progresión de la enfermedad confirmada mediante revisión radiológica, siempre que, en opinión del investigador, no necesitaran quimioterapia o radioterapia inmediatas.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) radiológica evaluada por el BIRC según los criterios modificados de evaluación de la respuesta en neuro-oncología para el glioma de bajo grado (RANO- LGG) (sólo progresión radiológica).

La demografía de los pacientes y las características de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Entre los 168 pacientes aleatorizados a vorasidenib, la mediana de edad era de 41 años (rango: 21 a 71 años), y el 98,8% tenía de 18- 64 años. Un único paciente pediátrico de 16 años fue aleatorizado a placebo, y ningún paciente menor de 18 años fue aleatorizado a vorasidenib. La mayoría de los pacientes eran varones (60,1%), el 74,4% eran blancos, el 3,0% asiáticos, el 1,2% negros, el 1,2% de otra raza, el 19,6% no notificados y el 53,6% tenía una puntuación en la escala de Estado Funcional de Karnofsky (KPS) de 100, el 45,8% tenía una puntuación de KPS de 90-80 y el 0,6% tenía una puntuación de KPS de 70-60. La mayoría de los pacientes tenía al menos una cirugía previa por glioma (75%) y el 25% tenía ≥ 2 cirugías previas. En ambos grupos, el 95% de los pacientes tenía una mutación IDH1 R132 y el 5% tenía una mutación IDH2 R172.

Los resultados de eficacia para la SLP se resumen en la Tabla 4 y en la Figura 1.

Tabla 4: Resultados de eficacia del ensayo INDIGO (Estudio AG881-C-004)

Variable de eficacia	Voranigo 40 mg al día (n=168)	Placebo (n=163)
Supervivencia Libre de Progresión (SLP)		
Número de eventos, n (%)		
Enfermedad progresiva	47 (28,0)	88 (54,0)
Muerte	0	0
Mediana de la SLP, meses (IC 95%)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Hazard ratio (IC 95%)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
Valor de p^c	0,000000067	

Abreviaturas: IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable

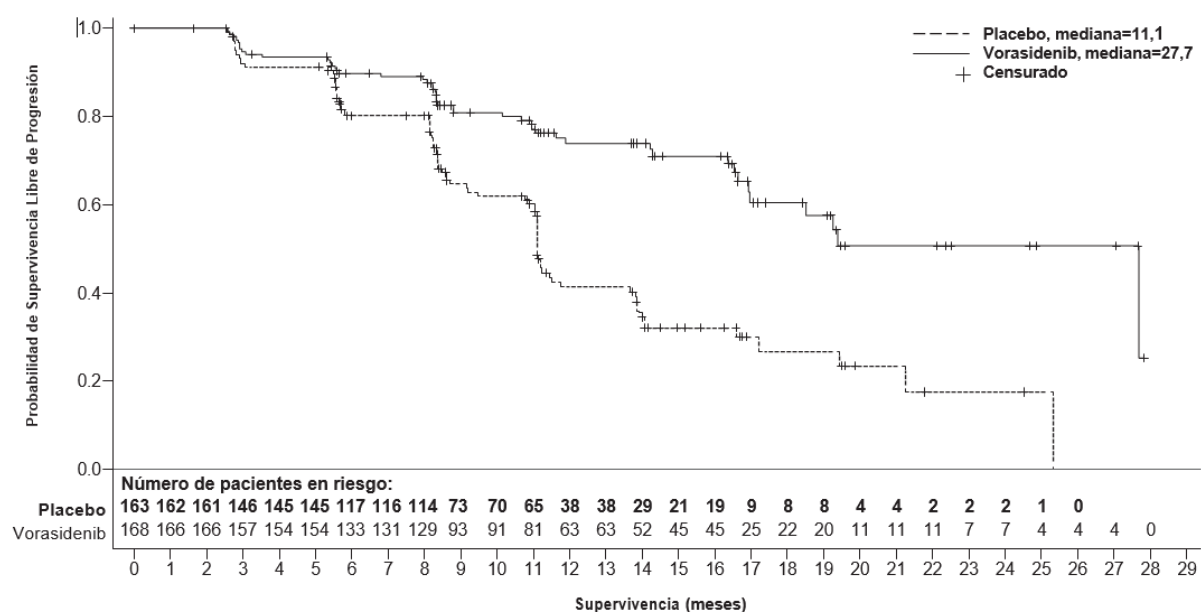
El conjunto completo de análisis incluyó a todos los pacientes que habían sido aleatorizados.

^aEl intervalo de confianza del 95% para la mediana se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.

^bEstimado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: estado del 1p19q y el tamaño basal del tumor.

^cEstimado a partir de la prueba de rango logarítmico unilateral. La SLP se evaluó con un nivel α de eficacia unilateral de 0,000359, basado en un límite de eficacia actualizado correspondiente a la fracción de información del 82%.

Figura 1: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia libre de progresión según la revisión del BIRC en el ensayo INDIGO



La SLP actualizada por el análisis del BIRC, tras alcanzar el 96% (N = 158) de los eventos, confirmó el beneficio de vorasidenib en comparación con placebo (hazard ratio: 0,35 [IC 95%: 0,25; 0,49]). A los 24 meses, la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 59% (IC 95%: 48,4; 67,8) en el grupo de vorasidenib y del 26% (IC 95%: 17,9; 35,3) en el grupo de placebo. La mediana de la SLP no se pudo estimar (IC 95%: 22,1, NE) para el grupo de vorasidenib y fue de 11,4 (IC 95%: 11,1, 13,9) meses para el grupo de placebo.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad

El uso de vorasidenib en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad con astrocitoma u oligodendroglioma con mutación IDH1 o IDH2 está respaldado por datos farmacocinéticos que

demuestran que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vorasidenib (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha caracterizado la farmacocinética de vorasidenib en pacientes con glioma de bajo grado con una mutación IDH1 o IDH2 y en individuos sanos. El perfil farmacocinético de vorasidenib es similar entre los pacientes con glioma de bajo grado y los individuos sanos.

Absorción

Tras una dosis oral única de 40 mg, la mediana del tiempo hasta la C_{max} (T_{max}) para vorasidenib fue de 2,0 horas, la media geométrica de la C_{max} fue de 75,4 ng/ml (CV %: 44), y la media geométrica del AUC fue de 2.860 hr*ng/ml (CV%: 56). En el estado estacionario, la media geométrica de la C_{max} de vorasidenib fue de 133 ng/ml (CV%: 73) y la media geométrica del AUC fue de 1.988 hr*ng/ml (CV%: 95). En la mayoría de los pacientes, se produjo un segundo pico de concentración plasmática en las 24 horas siguientes a la administración del medicamento, pero fue inferior a la C_{max} observada a las 2 horas post-dosis. Aunque no se ha determinado directamente la biodisponibilidad absoluta, se estima que la absorción de vorasidenib sea de moderada a alta para los comprimidos recubiertos con película de 40 mg.

Los cocientes de acumulación fueron de aproximadamente 3,8 para la C_{max} y 4,4 para el AUC. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzaron después de 2 a 3 semanas de la administración de una dosis diaria.

La C_{max} media y el AUC de vorasidenib aumentaron 3,1 veces y 1,4 veces, respectivamente, cuando se administró vorasidenib con una comida rica en grasas. La administración de vorasidenib con una comida baja en grasa produjo aumentos en la C_{max} y el AUC de vorasidenib de 2,3 y 1,4 veces, respectivamente (ver sección 4.2).

Distribución

Vorasidenib tiene un volumen de distribución aparente medio de 3.930 l (CV%: 40). El volumen de distribución de vorasidenib tras una microdosis única IV de 0,1 mg es de 1.110 l. La fracción de proteína plasmática unida para vorasidenib y AGI-69460 fue del 97% y 87%, respectivamente. Tanto vorasidenib como AGI-69460 presentan una unión preferente a la albúmina sérica frente a la glicoproteína ácida alfa-1. El ratio sangre/plasma de vorasidenib es de 0,87, el ratio sangre/plasma de AGI-69460 es de 1,38 y el ratio tumor cerebral/concentración plasmática de vorasidenib es de 1,6.

Biotransformación

Vorasidenib se metaboliza principalmente por el CYP1A2, con contribuciones de insignificantes a menores de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5. Las vías no-CYP pueden contribuir hasta en un 30% al aclaramiento metabólico hepático de vorasidenib.

AGI-69460 es un metabolito activo derivado de vorasidenib. Tras una dosis oral única de 40 mg de vorasidenib, el T_{max} observado para el metabolito AGI-69460 fue de 336 horas, la media geométrica observada de la C_{max} fue de 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), y la media geométrica del AUC_{0-t} fue de 1,172 hr*ng/ml (CV%: 61). En estado estacionario, la media geométrica de $C_{min,ss}$ de AGI-69460 fue 111 ng/mL (CV%: 58) y la media geométrica de AUC₀₋₄ en el ciclo 2 día 1 fue 190 hr*ng/mL (CV%: 90).

Interacciones

In vitro, vorasidenib tiene un efecto de inducción potente sobre los sustratos sensibles del CYP3A4 y un efecto de inducción moderado sobre los sustratos sensibles del CYP2B6 y del CYP2C19 (ver sección 4.5).

Los datos *in vitro* indican que vorasidenib es un inhibidor de la BCRP. Vorasidenib no inhibe la glicoproteína-P (P-gp) ni al transportador hepático polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1. *In vitro*, el AGI-69460 es un inhibidor de la BCRP y del OATP1B3.

Vorasidenib no es un sustrato de la P-gp, BCRP, o de los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3.

Eliminación

Aproximadamente el 89% de la dosis radioactiva administrada de vorasidenib, utilizando una formulación de polvo en cápsula con una biodisponibilidad absoluta < 34%, se recuperó en 44 días, con un 85% en heces y un 4,5% en orina. La mayor parte de la radiactividad administrada que se recuperó en las heces era vorasidenib inalterado (55%), mientras que no se detectó vorasidenib inalterado en la orina.

La semivida terminal media de vorasidenib es de 238 horas (CV%: 57), la semivida efectiva es de 63,2 horas (CV%: 75) y el aclaramiento aparente medio es de 14,0 l/h (CV%: 56).

Linealidad/No linealidad

Tras la administración de Voranigo, la C_{max} y el AUC de vorasidenib aumentan de forma proporcional entre 10 y 40 mg.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de vorasidenib en pacientes mayores de hasta 75 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal ($TFGe > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de vorasidenib. Se desconoce la farmacocinética de vorasidenib en pacientes con una $TFGe \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o con insuficiencia renal que requiera diálisis.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de vorasidenib y del AGI-69460. No se produjeron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones totales o libres (no unidas) de vorasidenib (se observaron valores similares de la C_{max} de vorasidenib y un aumento del 26,0% en el AUC_{0-t} de vorasidenib, mientras que se observó una disminución de la exposición del AGI- 69460) en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras una dosis oral única de 20 mg de vorasidenib. Se desconoce la farmacocinética de vorasidenib y del AGI- 69460 en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Otros

No se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de vorasidenib en función de la edad (16 a 75 años), raza, etnia y peso corporal (de 43,5 a 168 kg). Se observó que las pacientes mujeres tenían una exposición 1,6 veces mayor a vorasidenib en comparación a los pacientes hombres.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos demostraron que la edad no tenía un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de vorasidenib. Se espera que la exposición a vorasidenib sea similar entre adultos y pacientes adolescentes a partir de 12 años de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las principales toxicidades diana identificadas durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas afectan al hígado, tracto gastrointestinal, piel, riñón, músculo esquelético, órganos reproductores y glándula mamaria.

Vorasidenib no fue genotóxico en el ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames), en el ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata. AGI-69460, su principal metabolito circulante, no resultó genotóxico en el test de Ames, en el ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos, y en los ensayos *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata y Comet.

En el estudio de 13 semanas en monos, se observó hiperplasia de células de Kupffer en la necropsia primaria y empeoró tras el periodo de recuperación a 8 veces la exposición clínica. Además, los resultados de los estudios de toxicidad en ratas sugirieron una alteración hormonal. Tales hallazgos pueden sugerir un potencial riesgo carcinogénico. Aún no se han realizado estudios de carcinogenicidad con vorasidenib.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con vorasidenib. Se observaron efectos en los órganos reproductores durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas tras la administración de vorasidenib en ratas. Los efectos adversos en los órganos reproductores femeninos incluyeron atrofia de ovarios, útero, cérvix y vagina y variaciones del ciclo estral. En las ratas macho, se observaron efectos en el epidídimo (restos celulares), vesícula seminal/próstata (atrofia) y testículos (peso, degeneración tubular). Estos hallazgos se observaron a la dosis más baja probada de 5 mg/kg/día en el estudio de 13 semanas en ratas, lo que dio lugar a un nivel de exposición 26 veces superior a la exposición humana a una dosis diaria de 50 mg.

Vorasidenib causó toxicidad embriofetal en ratas y conejos preñados (mayor incidencia de reabsorciones, retraso en la osificación, malformaciones viscerales de riñón y testículos en ratas). Estos efectos se produjeron a dosis que fueron superiores en comparación con los pacientes que recibieron la dosis diaria terapéutica. Los coeficientes de exposición al NOAEL para el desarrollo embriofetal en ratas y conejos fueron de 8,0 a 28,5 y de 1,1 a 4,9, respectivamente, los días de gestación 6 y 17 para rata y 6 y 19 para conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica

Celulosa microcristalina silicificada (contiene celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)

Estearato de magnesio (E470b)

Lauril sulfato de sodio (E487)

Película de recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Lactosa monohidrato

Macrogol (E1521)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

Hipromelosa (E464)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de HDPE con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños y revestimiento de polietileno (PE) termosellado por inducción que incluye tres desecantes de gel de sílice en botes de HDPE. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Debe advertirse a los pacientes que no ingieran el desecante de gel de sílice que se encuentra en el frasco de los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1912/001

EU/1/25/1912/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Servier (Irlanda) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película
vorasidenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vorasidenib (como ácido hemicitrico, hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar adecuadamente el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1912/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película
vorasidenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vorasidenib (como ácido hemicitrico, hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Desechar adecuadamente el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Les Laboratoires Servier

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1912/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Voranigo 40 mg comprimidos recubiertos con película
vorasidenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de vorasidenib (como ácido hemicítrico, hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar adecuadamente el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1912/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voranigo 40 mg comprimidos recubiertos con película
vorasidenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de vorasidenib (como ácido hemicitrico, hemihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

Desechar adecuadamente el contenido no utilizado.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Les Laboratoires Servier

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1912/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Voranigo 10 mg comprimidos recubiertos con película

Voranigo 40 mg comprimidos recubiertos con película

vorasidenib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Voranigo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Voranigo
3. Cómo tomar Voranigo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voranigo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Voranigo y para qué se utiliza

Qué es Voranigo y cómo funciona

Voranigo es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo vorasidenib.

Se utiliza para tumores cerebrales llamados astrocitoma u oligodendroglioma, en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesan al menos 40 kg, que han sido sometidos a cirugía como único tratamiento y que no necesitan otros tratamientos como radioterapia o quimioterapia inmediatamente.

Este medicamento sólo se utiliza cuando las células cancerígenas presentan cambios en los genes (mutaciones) que producen las proteínas conocidas como IDH1 e IDH2. Antes de iniciar el tratamiento, el médico le realizará una prueba para comprobar si las células presentan esta mutación. Las proteínas IDH1 e IDH2 desempeñan un papel importante en la producción de energía para las células, y cuando el gen *IDH1* o el gen *IDH2* está mutado, estas proteínas se alteran y no funcionan correctamente. Esto provoca cambios en las células que pueden conducir al desarrollo de cáncer.

El principio activo de Voranigo, vorasidenib, bloquea las proteínas anómalas IDH1 e IDH2. En los pacientes con tumores cerebrales astrocitoma u oligodendroglioma, estas proteínas no funcionan correctamente, provocando la sobreproducción de una sustancia llamada 2-hidroxiglutarato (2-HG) que desempeña un papel en el proceso de transformación de las células normales en células cancerosas. Al bloquear estas proteínas, vorasidenib detiene la producción anormal de 2-HG que ayuda a ralentizar o detener el crecimiento del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Voranigo

No tome Voranigo

- si es alérgico a vorasidenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Voranigo:

- si tiene problemas de riñón
- si tiene problemas de hígado

Control de la función hepática

Voranigo puede afectar al funcionamiento de su hígado. Su médico le hará análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes de tratarle con Voranigo y, según sea necesario, durante el tratamiento. Si es necesario, su médico puede reducir su dosis o suspender temporal o permanentemente su tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas, que pueden ser signos y síntomas de problemas de hígado:

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- orina oscura de "color té"
- pérdida de apetito
- dolor en la parte superior derecha de la zona del estómago
- sentirse débil o muy cansado

Embarazo y anticonceptivos

Este medicamento puede causar daños al bebé durante el embarazo. Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de interrumpir el tratamiento.

Los hombres que estén utilizando Voranigo también deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de interrumpir el tratamiento si tienen una pareja que pueda quedarse embarazada (ver "Anticoncepción en mujeres y hombres").

Niños

No administrar este medicamento a niños menores de 12 años de edad. No ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Voranigo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Voranigo puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Voranigo.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos enumerados a continuación:

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Voranigo al aumentar la cantidad de Voranigo en la sangre:

- **Ciprofloxacino** (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- **Fluvoxamina** (utilizado para tratar la depresión)

Los siguientes medicamentos pueden disminuir la eficacia de Voranigo al disminuir la cantidad de Voranigo en la sangre:

- **Rifampicina** (utilizado para tratar la tuberculosis u otras infecciones)
- **Fenitoína** (utilizado para tratar la epilepsia)

Voranigo puede disminuir la eficacia de los siguientes medicamentos al disminuir la cantidad de estos medicamentos en la sangre:

- **Alfentanilo** (utilizado para la anestesia en cirugía)
- **Carbamazepina, fosfenitoína, fenobarbital, fenitoína** (utilizados para tratar las convulsiones)
- **Ciclosporina, everólimus, sirólimus, tacrólimus** (medicamentos utilizados después de los trasplantes de órganos para ayudar a controlar la respuesta inmunitaria del organismo).
- **Fentanilo** (utilizado para el dolor intenso)
- **Pimozida** (utilizado para tratar pensamientos y sentimientos anormales)
- **Quinidina** (utilizado para tratar el latido cardíaco anormal)
- **Ibrutinib, ifosfamida, tamoxifeno** (utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer)
- **Buspirona** (utilizado para tratar trastornos del sistema nervioso y/o aliviar la ansiedad)
- **Darunavir, saquinavir, tipranavir** (medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH)
- **Midazolam, triazolam** (utilizados para ayudarle a dormir y/o aliviar la ansiedad)
- **Amitriptilina, dosulepina, imipramina, trimipramina** (utilizados para tratar la depresión)
- **Bupropión** (utilizado para ayudar a dejar de fumar)
- **Celecoxib** (utilizado para tratar la artritis)
- **Repaglinida** (utilizado para tratar la diabetes)
- **Rosuvastatina** (utilizado para reducir el colesterol en sangre)
- **Ácido valproico** (utilizado para tratar la epilepsia)
- **Warfarina** (utilizado para tratar los coágulos sanguíneos)
- **Anticonceptivos hormonales** (medicamentos utilizados para prevenir el embarazo, como las píldoras anticonceptivas). Consulte la sección "Anticoncepción en mujeres y hombres" más abajo.

Los medicamentos listados aquí pueden no ser los únicos que interaccionen con Voranigo. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo

Voranigo no se debe utilizar durante el embarazo, ya que podría dañar al feto. Si usted es una mujer que puede tener hijos, su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Contacte con su médico o enfermero inmediatamente si se queda embarazada mientras toma Voranigo.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Voranigo no se debe utilizar durante el embarazo ya que puede dañar al feto. Las mujeres que puedan quedarse embarazadas o los hombres con parejas que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con Voranigo y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis. Voranigo puede impedir que los anticonceptivos hormonales (como píldoras anticonceptivas, o parches o implantes anticonceptivos) funcionen correctamente. Si usted o su pareja utilizan un anticonceptivo hormonal, deben utilizar también un método de barrera (como preservativos o un diafragma) para evitar el embarazo.

Consulte con su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Lactancia

Se desconoce si Voranigo pasa a la leche materna. No dé el pecho mientras esté tomando Voranigo y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis.

Fertilidad

Voranigo puede afectar a su capacidad para tener un bebé. Consulte a su médico antes de utilizarlo.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Voranigo afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Voranigo contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (presente en la leche o los productos lácteos). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Voranigo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar usar Voranigo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada para adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad) es:

- Para pacientes que pesen al menos 40 kg, tomar **40 mg (un comprimido de 40 mg)** una vez al día.
- Los pacientes que pesen menos de 40 kg no deben tomar Voranigo.

Si sufre determinados efectos adversos mientras está tomando Voranigo (ver sección 4 "Posibles efectos adversos"), su médico puede reducir su dosis o suspender su tratamiento temporalmente o permanentemente. No cambie la dosis o deje de tomar Voranigo sin consultar antes con su médico.

Cómo y cuándo tomar Voranigo

- Voranigo se toma por vía oral una vez al día. Debe intentar tomar el medicamento a la misma hora cada día.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua. No parta, triture o mastique el comprimido; puede que no reciba la dosis completa que necesita a menos que trague un comprimido entero.
- No ingiera alimentos durante al menos 2 horas antes y 1 hora después de tomar el comprimido.
- Si vomita después de tomar su dosis habitual, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la hora programada.

No tragar el bote del desecante que se encuentra dentro del frasco.

Si toma más Voranigo del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero. Puede necesitar atención médica urgente.

Si olvidó tomar Voranigo

Procure no olvidar ninguna dosis de Voranigo. Si olvida tomar una dosis hace menos de 6 horas, tómela tan pronto como lo recuerde, y luego tome la siguiente dosis a la hora programada. Si se ha saltado una dosis durante más de 6 horas, ignore la dosis olvidada y espere a tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Si interrumpe el tratamiento con Voranigo

No deje de tomar Voranigo a menos que su médico se lo indique. Es importante que tome Voranigo todos los días durante el tiempo que su médico se lo prescriba.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

Efectos adversos graves

Si experimenta algún efecto adverso grave, deje de tomar este medicamento e informe a su médico inmediatamente. Su médico puede reducir su dosis, pausar el tratamiento o detener el tratamiento por completo.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de la cantidad de enzimas hepáticas, cuantificadas en los análisis de sangre (ver sección 2, “Control de la función hepática”)

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor abdominal (dolor de tripa)
- Diarrea
- Disminución de la cantidad de plaquetas en sangre, componentes que ayudan a la coagulación de la sangre, cuantificadas en los análisis de sangre; esto puede causar hemorragias y hematomas
- Cansancio
- Mareo (aturdimiento)

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Disminución del apetito
- Niveles bajos de fosfato en sangre cuantificados en los análisis de sangre (hipofosfatemia); esto puede causar confusión o debilidad muscular.
- Dificultad para respirar
- Enfermedad en la que el ácido del estómago sube al esófago

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Voranigo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Voranigo

El principio activo es vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vorasidenib (como ácido hemicítrico, hemihidrato).
- Voranigo 40 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de vorasidenib (como ácido hemicítrico, hemihidrato).

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460), croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio (E470b) y laurilsulfato de sodio (E487).
- Recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), lactosa monohidrato y macrogol (E1521)
- Tinta de impresión: óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) e hipromelosa (E464)

Ver sección 2 "Voranigo contiene lactosa" y "Voranigo contiene sodio".

Aspecto del producto y contenido del envase

10 mg comprimidos recubiertos con película

- Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino, con "10" impreso en una cara.

40 mg comprimidos recubiertos con película

- Comprimidos oblongos de color blanco a blanquecino, con "40" impreso en una cara.

Voranigo se presenta en un frasco de plástico con cierre a prueba de niños que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y 3 botes de desecante. Los frascos se presentan en una caja de cartón. Cada caja contiene 1 frasco.

Titular de la autorización de comercialización

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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)9 279 80 80

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.