

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vorasideniibi (hemisidrunhappehemihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosmonohüdraati, mis vastab 0,60 mg-le laktoosile (vt lõik 4.4).

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg vorasideniibi (hemisidrunhappehemihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosmonohüdraati, mis vastab 2,39 mg-le laktoosile (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni valkjad ümmargused tabletid, läbimõõduga 6 mm, mille ühele poolele on pressitud „10“.

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni valkjad piklikud tabletid, pikkusega 14,8 mm ja laiuselga 6,3 mm, mille ühele poolele on pressitud „40“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Voranigo monoteerapiana on näidustatud valdavalt mittekontrasteeruva 2. astme astrotsütoomi või oligodendroglioomi raviks IDH1 R132 või IDH2 R172 mutatsiooniga täiskasvanutel ja noorukitel vanuses alates 12. eluaastast ja kehakaaluga vähemalt 40 kg, kellele on tehtud üksnes kirurgiline sekkumine ja kellel ei ole vahetut vajadust kiiritus- ega keemiaravi järele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne Voranigo võtmist peab patsientidel olema sobiva diagnostilise analüüsi abil kinnitatud isotsitraatdehüdrogenaas-1 (IDH1) R132 või isotsitraatdehüdrogenaas-2 (IDH2) R172 mutatsioon. IDH1 R132 või IDH2 R172 mutatsiooni olemasolu tuleb hinnata vastava sihtotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostikavahendi (IVD) abil. Kui CE-märgisega IVD pole kättesaadav, tuleb IDH1 R132 või IDH2 R172 mutatsiooni hinnata alternatiivse valideeritud analüüsiga.

Annustamine

Voranigo soovitatav annus täiskasvanud ning 12-aastastele ja vanematele patsientidele kaaluga vähemalt 40 kg on 40 mg üks kord ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvatele patsientidele ei saa annustamissoovitust anda, sest selle populatsiooni kohta puuduvad kliinilised andmed.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni patsient ei talu enam ravi.

Vahelejäänud või hilineunud annused

Kui annus jääb vahele või seda ei võeta tavapärasel ajal, tuleb annus manustada niipea kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 6 tunni jooksul pärast vahelejäänud annust. Järgmine annus tuleb võtta tavapärasel ettenähtud ajal.

Kui annuse vahelejäämisest on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb see vahele jätta ja võtta järgmine annus tavapärasel ettenähtud ajal.

Kui annus oksendatakse välja, ei tohi asendustablette võtta. Tablette tuleb võtta järgmisel päeval nagu tavaliselt.

Ettevaatusabinõud enne manustamist ja jälgimine

Täielik vereanalüüs ja vere biokeemilised näitajad, sealhulgas maksaensüümid, tuleb määrata enne ravi alustamist, iga 2 nädala järel esimese 2 ravikuu jooksul ning seejärel kord kuus esimese 2 raviaasta jooksul; edaspidi kliiniliste näidustuste järgi. Teatud patsiendid võivad vajada sagedamat ja pidevat jälgimist (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Annustamise katkestamine või annuse vähendamine võib vajalik olla individuaalse ohutuse ja talutavuse alusel. Soovitatavad annuse vähendamise astmed on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatavad annuse vähendamise tasemed

Annuse tase	Annus ja manustamisskeem	Tablettide arv ja tugevus
Algannus	40 mg üks kord ööpäevas	Üks 40 mg tablett üks kord ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	20 mg üks kord ööpäevas	Kaks 10 mg tabletti üks kord ööpäevas
Teine annuse vähendamine	10 mg üks kord ööpäevas	Üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas

Soovitatud Voranigo annuse muutmised ja kõrvaltoimete käsitlemine on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatud Voranigo annuse muutmised ja kõrvaltoimete käsitlemine

Kõrvaltoime	Raskusaste ^a	Käsitlemine ja annuse muutmine
Maksatoksilisus (ALAT-i või ASAT-i sisalduse suurenemine) (vt lõik 4.4.)	1. aste ALAT-i või ASAT-i sisalduse suurenemine > ULN kuni $3 \times \text{ULN}$ ilma samaaegse üldbilirubiini suurenemiseta $>2 \times \text{ULN}$	Jätkata Voranigo kasutamist senises annuses. Jälgida maksaensüümide sisaldust kord nädalas kuni taastumiseni $< 1.$ astmeni.
	2. aste ALAT või ASAT $> \text{ULN}$ kuni $5 \times \text{ULN}$ ilma samaaegse üldbilirubiini suurenemiseta $>2 \times \text{ULN}$	<u>Esmakordsel esinemisel:</u> katkestada Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni. - Taastumisel ≤ 28 päeva jooksul jätkata Voranigo manustamist samas annuses. - Taastumisel > 28 päeva jooksul jätkata Voranigo manustamist vähendatud annuses (vt tabel 1). <u>Kordumisel:</u> katkestada Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni ja jätkata Voranigo manustamist vähendatud annuses (vt tabel 1).
	3. aste ALAT või ASAT > 5 kuni $20 \times \text{ULN}$ ilma samaaegse üldbilirubiini suurenemiseta $>2 \times \text{ULN}$	<u>Esmakordsel esinemisel:</u> katkestada Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni. - Taastumisel ≤ 28 päeva jooksul, jätkata Voranigo manustamist vähendatud annuses (vt tabel 1). - Kui taastumist ei toimu ≤ 28 päeva jooksul, lõpetada Voranigo kasutamine jäädavalt. <u>Kordumisel:</u> lõpetada jäädavalt Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni.
	2. või 3. raskusaste ALAT või ASAT > 3 kuni $20 \times \text{ULN}$ koos samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times \text{ULN}$ selge alternatiivse seletuse puudumisel. ^b	Lõpetada jäädavalt Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni.
	4. aste ALAT või ASAT $> 20 \times \text{ULN}$	Lõpetada jäädavalt Voranigo manustamine ja jälgida maksaensüümide sisaldust kaks korda nädalas kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni.
	3. aste	<u>Esmakordsel esinemisel:</u> katkestada Voranigo manustamine kuni taastumiseni $\leq 1.$ astmeni või algväärtuseni. Jätkata Voranigo manustamist vähendatud annuses (vt tabel 1). <u>Kordumisel:</u> lõpetada püsivalt Voranigo kasutamine.
Teised kõrvaltoimed	4. aste	Lõpetada püsivalt Voranigo kasutamine.

Lühendid: ALAT:alaniini aminotransferaas; ASAT:aspartaadi aminotransferaas; ULN (*Upper limit of normal*):normi ülempiir.

^aKõrvaltoimete raskusastet on hinnatud riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite versiooni 5.0 alusel (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

^bKui leitakse alternatiivne etioloogia, võib kaaluda Voranigo manustamise jätkamist vähendatud annuses (vt tabel 1) pärast seisundi taandumist 1. astmeni või algväärtuseni.

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsiendid vanuses ≥ 65 aastat ei vaja annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Algannuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus ja hinnanguline glomerulaarfiltratsioonimäär (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) > 40 ml/min/1,73 m². Vorasideniibi ja metaboliidi AGI 69460 farmakokineetikat ei ole uuritud patsientidel, kellel on eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² või kellel on dialüüsivajadus. Vorasideniibi ei tohi kasutada patsientidel, kelle eGFR on ≤ 40 ml/min/1,73 m² või kes vajavad dialüüsi (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Algannuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kellel on kerge või mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh klass A või B). Vorasideniibi ja AGI 69460 farmakokineetikat ei ole uuritud patsientidel, kellel on raske maksakahjustus (Childi-Pugh klass C). Vorasideniibi tuleb raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ja seda patsientide erirühma tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

12...18-aastaste laste kohta kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Voranigo on mõeldud suukaudseks manustamiseks.

Tabletid tuleb võtta üks kord ööpäevas ligikaudu samal kellaajal. Patsiendid ei tohiks Voranigo võtmise eel vähemalt 2 tundi ega pärast vähemalt 1 tund toitu süüa (vt lõik 5.2). Tabletide tuleb alla neelata tervelt koos klaasi veega; neid ei tohi jagada, purustada ega närida, kuna puuduvad andmed, mis kinnitaksid ravimi biosaadavust tableti töötlemisel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksatoksilisus

Vorasideniibiga ravitud patsientidel on täheldatud ravimist põhjustatud hepatotoksilisust, sealhulgas tõsisemaid juhtumeid, nagu maksapuudulikkus, maksanekroos ja äge hepatiit, nii olulises kliinilises uuringus kui ka turustamisjärgses kasutuskogemuses (vt lõik 4.8).

Maksaensüümide (sh ALAT, ASAT ja gamma-glutamültransferaasi [GGT]) ning üldbilirubiini taset tuleb jälgida enne ravi alustamist, iga 2 nädala tagant ravi esimesel kahel kuul ning seejärel kord kuus ravi esimesel kahel aastal, ning edaspidi vastavalt kliinilisele vajadusele. ALAT või ASAT tõusu korral ≤ 3 korda ULN tuleb kaaluda iganädalast jälgimist. Ravi tuleb katkestada, annust vähendada või

ravi lõpetada jäädavalt maksaensüümide kõrvalekallete raskusastme alusel (vt lõik 4.2).

Kartsinogeensuse risk

Loomkatsetest saadud tulemused võivad viidata potentsiaalsele kartsinogeensele riskile, eriti maksas (vt lõik 5.3). Kartsinogeensuse uuringuid ei ole veel läbi viidud ning pikaajalised kliinilised ohutusandmed on ebapiisavad. Seetõttu ei ole välistatud kartsinogeensuse risk inimestel.

Rasestumisvõimelises eas naised / Rasestumisvastane kaitse

Vorasideniib võib rasedale manustamisel kahjustada loote arengut. Seetõttu on soovitatav rasestumisvõimelises eas naistel enne ravi alustamist teha rasedustest. Rasestumisvõimelises eas naised peaksid ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast viimast annust kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Laste saamist planeerivad naised peaksid saama reproduktiivtervise nõustamist.

Vorasideniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsiooni, mistõttu soovitatakse ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast viimast annust kasutada lisaks barjäärmeetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Meespatsiendid

Mehed, kelle partnerid on rasestumisvõimelises eas, peaksid ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast viimast annust kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Enne ravi alustamist soovitatakse meestel konsulteerida seemnerakkude külmutamise võimaluse osas (vt lõik 4.6).

Maksakahjustus

Vorasideniibi ohutust ja efektiivsust raske maksakahjustusega (Childi-Pugh klass C) patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Vorasideniibi tuleb olemasoleva raske maksakahjustusega (Childi-Pugh klass C) patsientidel kasutada ettevaatusega ja seda patsientide erirühma tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustus

Vorasideniibi farmakokineetikat ja ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel on neerukahjustus ($eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) või kellel on dialüüsivajadus. Nendel patsientidel ei tohi vorasideniibi kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Laktoos

Voranigo sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringute põhjal on vorasideniib tugev indutseerija pregnaani X retseptori (PXR) aktiveerimise kaudu ning võib mõjutada samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni, mida metaboliseerivad või transpordivad ensüümid või transpordivalgud, mille ekspressiooni reguleerib PXR.

Teiste ravimite mõju vorasideniibile

Tugevad CYP1A2 inhibiitorid

Vorasideniibi samaaegne manustamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin ja tsiprofloksatsiin) võib suurendada vorasideniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitav on vältida tugeva CYP1A2 inhibiitoriga samaaegset ravi ning kaaluda ravi alternatiive, mis ei ole tugevad CYP1A2 inhibiitorid.

In vivo ravimite koostoime uuringus, kus manustati 20 mg vorasideniibi koos tugeva CYP1A2 inhibiitoriga (500 mg tsiprofloksatsiini kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), suurenes vorasideniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 29% ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alunepindala (*area under the plasma time-concentration curve*, AUC) 153%.

Mõõdukad CYP1A2 indutseerijad

Vorasideniibi samaaegne manustamine mõõdukate CYP1A2 indutseerijatega (nt fenütoin ja rifampitsiin) võib vähendada vorasideniibi plasmakontsentratsiooni. Soovitav on ravi ajal vältida mõõdukate CYP1A2 indutseerijatega samaaegset manustamist ning kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid.

Maohappe sekretsiooni vähendajad

Vorasideniibi ja mao happesust vähendava aine omeprasooli samaaegsel manustamisel ei täheldatud vorasideniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Vorasideniibi mõju teistele ravimitele

Kitsa terapeutilise vahemikuga tsütokroom P450 (CYP) substraadid

Vorasideniibi samaaegne manustamine CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4 kitsa terapeutilise vahemikuga substraatidega (nt amitriptüliin, alfentaniil, karbamasepiin, tsüklosporiin, dosulepiin, everoliimus, fentanüül, fosfenütoin, ifosfamiid, imipramiin, fenobarbitaal, fenütoin, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus, tamoksifeen, trimipramiin, valproehape ja varfariin) võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni. Patsientidel, kes võtavad vorasideniibi, tuleks vältida nende ensüümide kitsa terapeutilise vahemikuga substraatide samaaegset kasutamist.

CYP-ensüümide kitsa terapeutilise vahemikuta tundlikud substraadid

Vorasideniibi samaaegne manustamine kitsa terapeutilise vahemikuta tundlike CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4 substraatidega (sh bupropioon, buspiroon, tselekoksiib, darunaviir, ibrutiniib, midasolaam, repagliniid, sakvinaaviir, tipranaviir ja triasolaam) võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni. Soovitav on ravi ajal vältida nende ensüümide tundlike substraatide samaaegset kasutamist ning kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid.

Koostoimed transpordivalkudega

In vitro on vorasideniibi rinnavähivastase resistentsuse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibiitor (vt lõik 5.2). Olge ettevaatlik vorasideniibi manustamisel koos BCRP substraatidega (sh rosuvastatiin).

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Vorasideniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsiooni, mistõttu soovitatakse ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast viimast annust kasutada lisaks barjäärmeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelises eas naised / rasestumisvastane kaitse

Enne ravi alustamist vorasideniibiga on soovitatav teha rasedustest rasestumisvõimelises eas naistel (vt lõik 4.4).

Rasestumisvõimelises eas naised ning meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimelises eas naissoost partner, peavad ravi ajal ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kuna vorasideniibi mõju süsteemselt toimivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite metabolismile ja efektiivsusele ei ole uuritud, tuleb raseduse vältimiseks kasutada täiendavalt barjäärmeetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Puuduvad või on piiratud andmed vorasideniibi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud embrüo-loote toksilisust (vt lõik 5.3).

Vorasideniibi ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelises eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast kaitset. Rasestumisvõimelises eas naised ning meespatsiente, kellel on rasestumisvõimelises eas partner, tuleb teavitada võimalikust riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas vorasideniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetamine tuleb lõpetada ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast viimast annust.

Fertiilsus

Inimandmed vorasideniibi mõju kohta fertiilsusele puuduvad. Korduvate annuste toksilisuse uuringutes on täheldatud muutusi suguelundites nii isas- kui emasloomadel (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähendus on teadmata. Laste saamist planeerivaid mehi ja naisi tuleb teavitada ning suunata reproduktiivtervise nõustamisele. Meestele soovitatakse enne ravi alustamist kaaluda seemnerakkude külmutamise võimalust (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vorasideniib ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, sealhulgas laboratoorsed kõrvalekalded, olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (59,3%), aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (45,5%), gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (37,7%), väsimus (36,5%) ja kõhulahtisus (24,6%).

Kõige sagedasemad 3. või raskema astme kõrvaltoimed olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (9,6%), aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (4,2%) ja gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (3,0%).

Tõsisemaid kõrvaltoimeid nagu maksapuudulikkus, autoimmuunne hepatiit ja alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine esines 0,6% patsientidest, kes said Voranigot.

Vorasideniibi ravi püsiv katkestamine 3. või raskema astme alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemise või autoimmuunse hepatiidi tõttu esines vastavalt 3,0% ja 0,6% patsientidest.

Annustamise katkestusi kõrvaltoime tõttu esines 18,6% vorasideniibiga ravitud patsientidest. Kõige

sagedasemad kõrvaltoimed, mis nõudsid ravi katkestamist, olid alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (14,4%) ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (6,0%).

Annuse vähendamist kõrvaltoime tõttu esines 9,6% patsientidest. Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis nõudis annuse vähendamist, oli alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (7,8%).

Kõrvaltoimete tabel

Selles osas kirjeldatud kõrvaltoimed pärinevad uuringuandmetest (INDIGO uuring [N=167]) ja Voranigo turuletulekujärgsest kasutuskogemusest.

Vorasideniibiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed on toodud allpool tabelis 3. vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile ja esinemissagedusele.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse kahanevas järjekorras.

Tabel 3. Vorasideniibiga ravitud patsientidel esinenud ravimite kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsüütide arvu vähenemine ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperglükeemia, isutus, hüpofosfateemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Pearinglus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Hingeldus
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
		Kõhuvalu
	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a
		Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a
		Gamma-glutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a
	Sage	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^a
		Vere bilirubiinisalduse suurenemine ^a
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
		Autoimmuunne hepatiit
		Maksa nekroos
	Teadmata	Ravimitest põhjustatud maksakahjustus*
		Äge hepatiit*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus

*Tuvastati müügiloo järgse kasutamise ajal.

^a Laboratoorne kõrvalekalle on määratletud kui uus või vähemalt ühe astme võrra süvenenud väärtus võrreldes algtasemega, või kui algtaseme väärtus on teadmata.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hepatotoksilisus

INDIGO uuringus koges 167 vorasideniibiga ravitud patsiendist 18,6%alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõusu üle 3 korra üle normi ülemise piiri (ULN) ning 8,4% aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõusu üle $3 \times \text{ULN}$. Nendest patsientidest 1,2% puhul esines samaaegselt ALAT või ASAT tõus $> 3 \times \text{ULN}$ ja üldbilirubiini tõus $> 2 \times \text{ULN}$. Maksaensüümide ja bilirubiini väärtuste tõusud olid mööduvad ning paranesid või normaliseerusid pärast annuse kohandamist või ravi lõplikku katkestamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemise (mis tahes astme) esimese kõrvaltoime avaldumise mediaanaeg oli 85,0 päeva (vahemik: 14...451 päeva) ja 57,0 päeva (vahemik: 1...506 päeva). INDIGO uuringus teatati vorasideniibi kasutamisel üks kord kõiki järgmisi kõrvaltoimeid – maksapuudulikkus, maksanekroos ja autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral avaldub toksilisus tõenäoliselt vorasideniibiga seotud kõrvaltoimete ägenemisena (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja neile tuleb osutada asjakohast toetavat ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Vorasideniibi üleannustamisel antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained; teised kasvjavastased ained
ATC-kood: L01XM04

Toimemehhanism

Vorasideniib on inhibiitor, mis sihib mutantseid IDH1 ja IDH2 ensüüme. Astrotsütoomi või oligodendroglioomiga patsientidel põhjustavad IDH1 ja IDH2 mutatsioonid onkogeense metaboliidi 2-hüdroksüglutaraadi (2-HG) ületootmist, mille tulemuseks on rakkude diferentseerumise häire, mis aitab kaasa onkogeneesile. IDH1 ja IDH2 muteerunud valkude inhibeerimine vorasideniibi poolt inhibeerib 2-HG ebanormaalset tootmist. See viib pahaloomuliste rakkude diferentseerumiseni ja nende proliferatsiooni vähenemiseni. Vorasideniibi võimet vähendada kasvaja suurst ei ole prekliinilistes uuringutes uuritud.

Farmakodünaamilised toimed

IDH1 või IDH2 muteerunud glioomiga patsientidel täheldati, et vorasideniibi terapeutiline ööpäevane annus vähendab kasvajas 2-HG kontsentratsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vorasideniibi efektiivsust ja ohutust hinnati INDIGO uuringus, mis oli III faasi juhuslikustatud (1 : 1) mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles osales 331 täiskasvanut ja noorukit vanuses ≥ 12 aastat ja kehakaaluga ≥ 40 kg. Sobivatel patsientidel pidi olema 2016. aasta WHO klassifikatsiooni kohaselt määratletud 2. astme astrotsütoom või oligodendroglioom koos IDH1 R132 või IDH2 R172 mutatsiooniga; nad olid saanud kirurgilist ravi (biopsia, osaline reseksioon või täielik reseksioon) ainsa ravimeetodina ning uurija hinnangul ei vajanud nad kohest keemia- ega kiiritusravi. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli MRT-ga hinnatav, mõõdetav ja mittekontrasteeruv haigus, mille oli kinnitanud pimendatud sõltumatu hindamiskomisjon (*blinded independent review committee*,

BIRC). Tsentraalselt kinnitatud kontrasteeruva haigusega patsiendid võis uuringusse kaasata tingimusel, et kontrasteerumine oli minimaalne, mittenodulaarne, mittemõõdetav ega olnud kahe viimase skaneerimise vahel muutunud. INDIGO uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varem saanud vähivastast ravi, sealhulgas keemiaravi või kiiritusravi. IDH1 või IDH2 mutatsiooni staatus määrati prospektiivselt *Oncomine Dx Target Testiga*.

Patsiendid juhuvaliti saama 40 mg vorasideniibi suukaudselt üks kord ööpäevas või välimuselt sarnast platseebot kuni radiograafiliselt nähtava haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Juhuvalik stratifitseeriti lokaalse 1p19q staatuse (kaasdeleteeritud või mitte) ja kasvaja algsuuruse (läbimõõt ≥ 2 cm või < 2 cm) alusel. Platseeborühma juhuvalitud patsientidel lubati pärast radiograafiliselt dokumenteeritud haiguse progresseerumist üle minna vorasideniibi rühma tingimusel et nad ei vajanud uuri ja hinnangul kohest keemia- ega kiiritusravi.

Ravi esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli radiograafiline progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS), mida hindas BIRC neuroonkoloogias madala astme glioomide muudetud ravivastuse hindamise kriteeriumide (*response assessment in neuro-oncology for low grade glioma*, RANO-LGG) (ainult radiograafiline progresseerumine) kohaselt.

Patsientide demograafilised andmed ja haiguse näitajad olid ravirühmade vahel tasakaalustatud. Vorasideniibirühma juhuvalitud 168 patsiendi mediaanvanus oli 41 aastat (vahemik: 21...71 aastat), kusjuures 98,8% oli vanuses 18...64 aastat. Üks 16-aastane patsient juhuvaliti platseeborühma ja ühtegi alla 18-aastast patsienti ei juhuvalitud vorasideniibi rühma. Enamik patsientidest olid mehed (60,1%), 74,4% olid valgenahalised, 3,0% asiaadid, 1,2% mustanahalised, 1,2% muud ja 19,6% puhul rahvust ei teatatud. 53,6%-l patsientidest oli Karnofsky sooritusvõime (*Karnofsky Performance Status*, KPS) skoor 100, 45,8%-l oli see 90...80 ja 0,6%-l 70...60. Enamikul patsientidest oli tehtud vähemalt üks varasem glioomi operatsioon (75%) ja 25%-l oli tehtud ≥ 2 varasemat operatsiooni. Mõlemas rühmas oli 95%-l patsientidest IDH1 R132 mutatsioon ja 5%-l IDH2 R172 mutatsioon.

PFS-i efektiivsuse tulemusnäitajad on kokku võetud tabelis 4 ja joonisel 1.

Tabel 4. Uuringu INDIGO efektiivsustulemused (uuring AG881-C-004)

Efektiivsusnäitaja	Voranigo 40 mg ööpäevas (n = 168)	Platseebo (n = 163)
Progressioonivaba elumus (PFS)		
Juhtude arv, n (%)		
Progresseeruv haigus	47 (28,0)	88 (54,0)
Surm	0	0
PFS-i mediaan, kuudes (95% CI)^a	27,7 (17,0, NE)	11,1 (11,0, 13,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI)^b	0,39 (0,27, 0,56)	
p-väärtus^c	0,000000067	

Lühendid: CI (*Confidence interval*) = usaldusvahemik; NE (*Not estimable*) = mittehinnatav

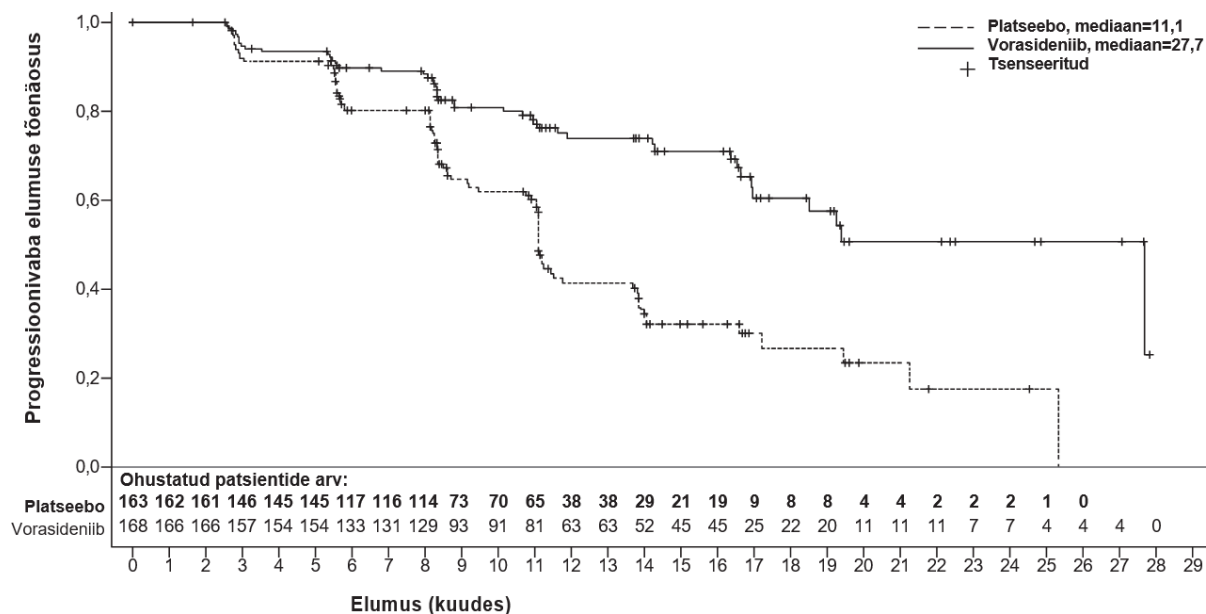
Täielik analüüsikomplekt hõlmas kõiki patsiente, kes olid läbinud juhuvalimise.

^a Mediaani 95% usaldusvahemik arvutati Brookmayeri ja Crowley meetodil.

^b Hinnatud Coxi proportsionaalse riskimudeli abil, korrigeerituna järgmiste stratifitseerimistegurite alusel: 1p19q staatus ja kasvaja algne suurus.

^c Hinnatud ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal. PFS-i hinnati ühepoolse efektiivsuse α -tasemega 0,000359, mis põhines ajakohastatud efektiivsuse piirväärtusel, mis vastab 82% informatsioonifraktsioonile.

Joonis 1. Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõver BIRC-i ülevaate põhjal INDIGO uuringus



BIRC-i ajakohastatud progressioonivaba elumuse analüüs, mis viidi läbi 96%-l (N = 158) juhtudest, kinnitas vorasideniibi kasulikkust võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,35 [95% CI: 0,25, 0,49]). 24 kuu möödudes oli progressioonivaba elumus 59% (95% CI: 48,4, 67,8) vorasideniibirühmas ja 26% (95% CI: 17,9, 35,3) platseeborühmas. PFS-i mediaan ei olnud hinnatav (95% CI: 22,1, 67,8) vorasideniibirühmas ning oli 11,4 (95% CI: 11,1, 13,9) kuud platseeborühmas.

Lapsed

Noorukid vanuses 12 aastat kuni alla 18 aasta

Vorasideniibi kasutamist 12- kuni alla 18-aastastel patsientidel, kellel on IDH1 või IDH2 mutantne astrotsütoom või oligodendroglioom, toetavad farmakokineetilised andmed, mis näitavad, et vanusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju vorasideniibi farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vorasideniibi farmakokineetikat on iseloomustatud IDH1 või IDH2 mutatsiooniga madala astme glioomiga patsientidel ja tervetel isikutel. Vorasideniibi farmakokineetiline profiil on madala astme glioomiga patsientidel ja tervetel isikutel sarnane.

Imendumine

Pärast ühekordset 40 mg suukaudset annust oli vorasideniibi C_{max} -i (T_{max} -i) saavutamise mediaanaeg 2,0 tundi, geomeetriline keskmine C_{max} oli 75,4 ng/ml (CV%: 44) ja geomeetriline keskmine AUC oli 2860 h·ng/ml (CV%: 56). Tasakaalukontsentratsiooni juures oli vorasideniibi geomeetriline keskmine C_{max} 133 ng/ml (CV%: 73) ja geomeetriline keskmine AUC 1988 h·ng/ml (CV%: 95). Enamikul patsientidest ilmnis teine plasmakontsentratsiooni maksimum 24 tunni jooksul pärast ravimi manustamist, kuid see oli väiksem kui 2 tundi pärast annuse manustamist täheldatud C_{max} . Kuigi absoluutset biosaadavust ei ole otseselt kindlaks määratud, on vorasideniibi imendumine 40 mg õhukese polümeerikattega tablettide puhul hinnanguliselt mõõdukas kuni suur.

Akumulatsioonisuhe oli C_{max} -i puhul ligikaudu 3,8 ja AUC puhul 4,4. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saavutati pärast 2...3-nädalast üks kord ööpäevas manustamist.

Vorasideniibi manustamisel koos rasvarikka toiduga suurenesid vorasideniibi keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 3,1 ning 1,4 korda. Vorasideniibi manustamine koos vähe rasva sisaldava toiduga suurendas vorasideniibi C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 2,3 ning 1,4 korda (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Vorasideniibi keskmine näiv jaotusruumala on 3930 l (CV%: 40). Vorasideniibi jaotusruumala pärast ühekordset 0,1 mg intravenoosset mikroannust on 1110 l. Vorasideniibi ja AGI-69460-ga seondunud plasmavalkude fraktsioon oli vastavalt 97% ja 87%. Nii vorasideniib kui ka AGI-69460 seonduvad eelisjärjekorras seerumi albumiiniga võrreldes α -1-happelise glükoproteiiniga. Vorasideniibi vere-/plasmakontsentratsiooni suhe on 0,87, AGI-69460 vere-/plasmakontsentratsiooni suhe on 1,38 ning vorasideniibi ajukasvaja/plasmakontsentratsiooni suhe on 1,6.

Biotransformatsioon

Vorasideniibi metaboliseeritakse peamiselt CYP1A2 kaudu, kusjuures CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4/5 panus on ebaoluline kuni väike. Mitte-CYP rajad võivad moodustada kuni 30% vorasideniibi maksa metaboolsest kliirensist.

AGI-69460 on vorasideniibi allavoolu aktiivne metaboliit. Pärast ühekordset 40 mg vorasideniibi suukaudset annust oli metaboliidi AGI-69460 täheldatud T_{max} 336 tundi ja täheldatud geomeetriline keskmine C_{max} oli 3,32 ng/ml (CV%: 55,6) ning geomeetriline keskmine AUC_{0-t} oli 1172 hr·ng/ml (CV%: 61). Püsiseisundis oli AGI-69460 geomeetriline keskmine $C_{min,ss}$ 111 ng/ml (CV%: 58) ja geomeetriline keskmine AUC_{0-4} teise tsükli esimesel päeval 190 h·ng/ml (CV%: 90).

Koostoimed

In vitro on vorasideniibil tugev indutseeriv toime tundlikele CYP3A4 substraatidele ning mõõdukas indutseeriv toime tundlikele CYP2B6 ja CYP2C19 substraatidele (vt lõik 4.5).

In vitro andmete alusel on vorasideniib BCRP inhibiitor. Vorasideniib ei inhibeeri P-glükoproteiini (P-gp) ega maksa orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1. *In vitro* andmete alusel on AGI-69460 BCRP ja OATP1B3 inhibiitor.

Vorasideniib ei ole P-gp, BCRP ega maksa transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 substraat.

Eritumine

Ligikaudu 89% manustatud vorasideniibi radioaktiivsest annusest pulbrilise kapslivormi kasutamisel absoluutse biosaadavusega < 34% eritus 44 päeva jooksul, kusjuures 85% eritus väljaheitega ja 4,5% uriiniga. Suurem osa väljaheites tuvastatud manustatud radioaktiivsusest oli muutumatul kujul vorasideniib (55%), samas kui uriinis ei tuvastatud muutumatul kujul vorasideniibi.

Vorasideniibi keskmine terminaalne poolväärtusaeg on 238 tundi (CV%: 57), efektiivne poolväärtusaeg on 63,2 tundi (CV%: 75) ja keskmine näiv kliirens on 14,0 l/h (CV%: 56).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast Voranigo manustamist suurenevad vorasideniibi C_{max} ja AUC proportsionaalselt vahemikus 10...40 mg.

Eirirühmad

Eakad

Kuni 75-aastastel eakatel patsientidel ei täheldatud vorasideniibi farmakokineetikale kliiniliselt olulisi muutusi (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusel ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²) ei olnud kliiniliselt olulist mõju vorasideniibi farmakokineetikale. Vorasideniibi farmakokineetika patsientidel, kellel on $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m²

või dialüüsi vajav neerukahjustus, ei ole teada.

Maksakahjustus

Mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B) ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju vorasideniibi ega AGI-69460 farmakokineetikale. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud pärast 20 mg vorasideniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist vorasideniibi kogu- ega vabas (seondumata) kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi (täeldati sarnaseid vorasideniibi C_{max} -i väärtusi ja vorasideniibi AUC_{0-t} suurenemist 26,0%, samas kui AGI-69460 ekspositsioon vähenes). Vorasideniibi ja AGI-69460 farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud

Vanuse (16...75 aastat), rassi, etnilise kuuluvuse ja kehakaalu (43,5...168 kg) alusel ei täheldatud vorasideniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi. Naispatsientidel täheldati 1,6 korda suuremat vorasideniibi ekspositsiooni võrreldes meespatsientidega.

Lapsed

Farmakokineetiliste andmete alusel puudus vanusel kliiniliselt oluline mõju vorasideniibi farmakokineetikale. Vorasideniibi ekspositsioon on täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel eeldatavasti sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes tuvastatud peamised sihtorgani toksilisused on seotud maksa, seedetrakti, naha, neerude, skeletilihaste, suguelundite ja piimanäärmetega.

Vorasideniib ei olnud genotoksiline *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni (Ames) analüüsis, *in vitro* inimese lümfotsüütide mikrotuumade analüüsis ega *in vivo* roti luuüdi mikrotuumade analüüsis. Selle peamine ringlev metaboliit AGI-69460 ei olnud genotoksiline Ames analüüsis inimese lümfotsüütide mikrotuuma *in vitro* testis ega *in vivo* roti luuüdi mikrotuuma- ja Cometi testides.

13-nädalases uuringus ahvidega täheldati Kupfferi rakkude hüperplaasiat esmase nekropsia ajal, mis süvenes pärast taastumisperioodi 8-kordse kliinilise ekspositsiooni korral. Veel viitasid rottide toksilisusuuringute tulemused hormonaalsetele häiretele. Sellised leiud võivad viidata võimalikule kartsinogeensuse riskile. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole vorasideniibiga veel läbi viidud.

Vorasideniibiga ei ole loomadel fertiilsusuuringuid läbi viidud. Pärast vorasideniibi manustamist rottidele täheldati korduvannuse toksilisuse uuringutes toimeid reproduktiivorganitele. Kõrvaltoimed emaste rottide reproduktiivorganitele hõlmasid munasarjade, emaka, emakakaela ja tupe atroofiat ning innatsükli muutusi. Isasrottidel täheldati toimet munandimanustele (rakujäänused), seemnepõiekestele/eesnäärmele (atroofia) ja munanditele (mass, tubulaarne degeneratsioon). Neid leide täheldati 13-nädalases uuringus rottidel väikseima uuritud annuse 5 mg/kg ööpäevas korral, mille tulemuseks oli 26 korda suurem ekspositsioon kui inimesel 50 mg ööpäevase annuse korral.

Vorasideniib põhjustas tiinetel rottidel ja küülikutel embrüofetaalset toksilisust (rottidel esines sagedamini resorptsiooni, hilinevad luustumist, neerude ja munandite vistseraalseid väärarendeid). Need toimed ilmnesisid annuste korral, mis olid suuremad võrreldes patsientidega, kes said ööpäevast

terapeutilist annust. Embrüofetaalse arengu puhul olid rottidel ja küülikutel NOAEL-i ekspositsiooni suhtarvud rotil 8,0...28,5 ja 1,1...4,9 vastavalt 6. ja 17. tiinuspäeval ning küülikul 6. ja 19. tiinuspäeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (sisaldab mikrokristallilist tselluloosi ja kolloidset veevaba ränidioksiidi)

Magneesiumstearaat (E470b)

Naatriumlaaurüülsulfaat (E487)

Tableti õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Laktoosmonohüdraat

Makrogool (E1521)

Trükivärv

Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

Hüpromelloos (E464)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

48 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist (PP) lastekindel kork ja polüetüleenist (PE) kattega pitseerimisketas; pudel sisaldab kolme silikageeliga desikandi pakikest. Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei tohi neelata tabletipudelis olevat silikageel kuivatusainet.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorasideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vorasideniibi
(hemisidrunhappehemihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata sisu tuleb nõuetekohaselt hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1912/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Voranigo 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorasideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vorasideniibi
(hemisidrunhappehemihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata sisu tuleb nõuetekohaselt hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Les Laboratoires Servier

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1912/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorasideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg vorasideniibi
(hemisidrunhappehemihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata sisu tuleb nõuetekohaselt hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1912/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Voranigo 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vorasideniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vorasideniibi
(hemisidrunhappehemihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Täpsema teabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata sisu tuleb nõuetekohaselt hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1912/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Voranigo, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Voranigo, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

vorasideniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Voranigo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Voranigo võtmist
3. Kuidas Voranigot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Voranigot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Voranigo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Voranigo ja kuidas see toimib

Voranigo on vähiravim, mis sisaldab toimeainena vorasideniibi.

Seda kasutatakse ajukasvajate, mida nimetatakse astrotsütoomiks või oligodendroglioomiks, raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. eluaastast kehakaaluga vähemalt 40 kg, kellel on olnud ainsa ravina operatsioon ja kes ei vaja kohe muud ravi, nagu kiiritus- või keemiaravi.

Seda ravimit kasutatakse ainult siis, kui vähirakkudes on muutused geenides (mutatsioonid), mis toodavad valke, mida tuntakse kui IDH1 ja IDH2. Enne ravi alustamist kontrollib arst, kas rakkudel on see mutatsioon. IDH1 ja IDH2 valgud mängivad tähtsat osa rakkude energia tootmisel ning kui IDH1 geen või IDH2 geen on muteerunud, siis need valgud muutuvad ega toimi korralikult. See põhjustab rakumuutusi, mis võivad viia vähi tekkeni.

Voranigo toimeaine vorasideniib blokeerib ebanormaalseid IDH1 ja IDH2 valke. Astrotsütoomi või oligodendroglioomi patsientidel ei toimi need valgud korralikult, põhjustades 2-hüdroksüglutaraadi (2-HG) ületootmist, mis osaleb normaalsete rakkude vähirakkudeks muutumise protsessis. Nende valkude blokeerimisega peatab vorasideniib 2-HG ebanormaalse tootmise, mis aitab aeglustada või peatada vähi kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Voranigo võtmist

Voranigot ei tohi võtta

- kui olete vorasideniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Voranigo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on neeruprobleeme
- teil on maksaprobleeme

Maksafunktsiooni jälgimine

Voranigo võib mõjutada teie maksa tööd. Enne Voranigoga ravi alustamist ning vajadusel ka ravi ajal teeb arst vereanalüüse, et kontrollida teie maksa seisundit. Vajadusel võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt või jäädavalt lõpetada.

Kui teil tekib mõni järgnevatest maksaprobleemide nähtudest või sümptomitest, teavitage sellest viivitamatult oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde:

- naha või silmavalgete kollasus (ikterus)
- tumedat värvi „tee-laadne“ uriin
- isu kadumine
- valu paremal ülakõhus
- nõrkus või väga suur väsimus

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

See ravim võib kahjustada loodet raseduse ajal. Rasestumisvõimelises eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist.

Voranigot kasutavad mehed peavad samuti ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, kui neil on partner, kes võib rasestuda (vt lõik „Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel“).

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 12-aastastele lastele. Seda ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Voranigo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Voranigo võib mõjutada mõnede ravimite toimet ja mõned ravimid võivad mõjutada Voranigo toimet.

Eriti teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimit.

Järgmised ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete ohtu, suurendades Voranigo hulka veres:

- **Tsiprofloksatsiin** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- **Fluvoksamiin** (kasutatakse depressiooni raviks)

Järgmised ravimid võivad vähendada Voranigo efektiivsust, vähendades Voranigo hulka veres:

- **Rifampitsiin** (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)
- **Fenütoiin** (kasutatakse epilepsia raviks)

Voranigo võib vähendada järgmiste ravimite efektiivsust, vähendades nende ravimite hulka veres:

- **Alfentaniil** (kasutatakse operatsioonide ajal anesteesias)
- **Karbamasepiin, fosfenütoiin, fenobarbitaal, fenütoiin** (kasutatakse krampide raviks)
- **Tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus** (kasutatakse organisiirdamise järgselt immuunvastuse kontrollimiseks)
- **Fentanüül** (kasutatakse tugeva valu korral)
- **Pimosiid** (kasutatakse ebanormaalsete mõtete ja tunnete raviks)
- **Kinidiin** (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- **Ibrutiniib, ifosfamiid, tamoksifeen** (kasutatakse teatud vähivormide raviks)
- **Buspiroon** (kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- **Darunaviir, sakvinaaviir, tipranaviir** (HIV-nakkuse ravi ravimid)
- **Midasolaam, triasolaam** (kasutatakse une hõlbustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks)
- **Amitriptüliin, dosulepiin, imipramiin, trimipramiin** (kasutatakse depressiooni raviks)
- **Bupropioon** (kasutatakse suitsetamisest loobumise abivahendina)
- **Tselekoksiib** (kasutatakse artriidi raviks)
- **Repagliniid** (kasutatakse diabeedi raviks)

- **Rosuvastatiin** (kasutatakse vere kolesteroolitaseme alandamiseks)
- **Valproehape** (kasutatakse epilepsia raviks)
- **Varfariin** (kasutatakse verehüüvete raviks)
- **Hormonaalsed rasestumisvastased ravimid** (raseduse vältimiseks kasutatavad ravimid, näiteks rasestumisvastased pillid) – vt lõik „Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel“.

Siin loetletud ravimid ei pruugi olla ainsad, mis võivad Voranigoga koosmõjus olla. Küsi nõu oma arstilt või apteekrilt enne uue ravimi võtmist.

Rasedus

Voranigot ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada sündimata last. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peab arst tegema rasedustesti enne ravi alustamist.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui jääte Voranigo kasutamise ajal rasedaks.

Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel

Voranigot ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna see võib kahjustada sündimata last. Rasestumisvõimelises eas naised ja mehed, kellel on partner, kes võib rasestuda, peavad Voranigoga ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Voranigo võib takistada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt pilli, plaastri või implantaadi) nõuetekohast toimimist. Kui teie või teie partner kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, peate te kasutama lisaks ka barjäärmeetodit (nt kondoomi või diafragmat), et vältida rasedust.

Rääkige oma arstiga, millised rasestumisvastased meetodid sobivad teile ja teie partnerile kõige paremini.

Imetamine

Ei ole teada, kas Voranigo eritub rinnapiima. Ärge imetage last Voranigo kasutamise ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi lõpetamist.

Fertiilsus

Voranigo võib mõjutada teie võimet rasestuda. Rääkige oma arstiga enne ravi alustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Voranigo ei tohiks mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet.

Voranigo sisaldab laktoosi

Ravim sisaldab laktoosi (leidub piimas ja piimatoodetes). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.

Voranigo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Voranigot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus täiskasvanutele ja noorukitele (alates 12. eluaastast):

- Patsientidele, kelle kehakaal on vähemalt 40 kg, **40 mg (üks 40 mg tablett)** üks kord ööpäevas.
- Alla 40 kg kaaluvad patsiendid ei tohiks Voranigot võtta.

Kui Voranigo kasutamise ajal tekivad teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”), võib arst teie annust vähendada või ravi ajutiselt või jäädavalt lõpetada. Ärge muutke annust ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga konsulteerimata.

Kuidas ja millal Voranigot võtta

- Voranigot võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas, võimalusel iga päev samal kellaajal.
- Neelake tablett tervelt koos klaasitäie veega. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti, sest te ei pruugi saada kogu vajalikku annust, kui te ei neela alla tervet tabletti.
- Ärge sööge vähemalt 2 tundi enne ja 1 tund pärast tableti võtmist.
- Kui te oksendate pärast oma tavapärase annuse võtmist, ärge võtke uut annust, vaid jätkake järgmise annusega tavapärasel ajal.

Ärge neelake alla pudelis olevat kuivatusaine pakendit.

Kui te võtate Voranigot rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju tablette, rääkige kohe oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teil võib olla vaja kiiret arstiabi.

Kui unustate Voranigot võtta

Püüdke annust mitte vahele jätta. Kui annuse võtmisest on möödunud vähem kui 6 tundi, võtke see niipea, kui teile meenub ja seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Kui annuse võtmisest on möödunud üle 6 tunni, jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Kui lõpetate Voranigo võtmise

Ärge lõpetage Voranigo võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Oluline on võtta Voranigot iga päev nii kaua, kui arst on määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Voranigo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, lõpetage selle ravimi võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Arst võib teie annust vähendada, ravi peatada või täielikult lõpetada.

Väga sagedased (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- Maksaensüümide aktiivsuse tõus, mõõdetuna vereanalüüsides (vt lõik 2 “Maksafunktsiooni jälgimine”)
- Seisund, mille korral teie keha immuunsüsteem ründab eksikombel maksa (autoimmuunne hepatiit); see võib põhjustada maksakahjustusi
- Maksarakkude kärbumine (maksanekroos)
- Maksa talitlushäire (maksapuudulikkus)

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- ravimi põhjustatud maksakahjustuse nähud ja sümptomid (vt lõik 2 „Maksafunktsiooni jälgimine“)
- äkiline maksapõletik (äge hepatiit)

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Kõhulahtisus
- Trombotsüütide (vere hüübimiseks olulised osakesed) hulga vähenemine, mõõdetuna veresanalüüsides; see võib põhjustada veritsust ja hematoome
- Väsimus
- Pearinglus

Sagedased (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- Bilirubiini, verepigmenti kollase laguaine, taseme tõus veres (vt lõik 2 „Maksafunktsiooni jälgimine“)
- Veresuhkru tõus (hüperglükeemia)
- Isu vähenemine
- Vere madal fosfaatide tase (hüpopofosfateemia), mis võib põhjustada segadust või lihasnõrkust
- Hingamisraskused
- Kõrvetised (maohappe tagasivool söögitorru)

Kõrvaltoimete teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Voranigot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Voranigo sisaldab

Toimeaine on vorasideniib.

- Voranigo 10 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg vorasideniibi (hemisidrunhappehemihüdraadina).
- Voranigo 40 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg vorasideniibi (hemisidrunhappehemihüdraadina).

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumkroskarmelloos, mikrokristalliline

- tselluloos ränidioksiidiga, magneesiumstearaat (E470b), naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
- Õhuke polümeerikatte: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, makrogool (E1521)
 - Trükivärv: must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), hüpromelloos (E464)
- Vt lõik 2 „Voranigo sisaldab laktoosi“ ja „Voranigo sisaldab naatriumi“.

Kuidas Voranigo välja näeb ja pakendi sisu

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- valged kuni valkjad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „10“.

40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

- valged kuni valkjad piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „40“.

Voranigo on saadaval lapsekindla korgiga plastpudelis, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kolme kuivatusaine pakikest. Pudelit on pakendatud karpi. Iga karp sisaldab ühte pudelit.

Müügiloo hoidja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.