

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vorasidenibia (vorasidenib) (hemisitruiunahappona, hemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,60 mg:aa laktoosia (ks. kohta 4.4).

Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg vorasidenibia (vorasidenib) (hemisitruiunahappona, hemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 2,39 mg:aa laktoosia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä 10.

Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka pituus on 14,8 mm, leveys 6,3 mm ja jonka toisella puolella on merkintä 40.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voranigo on tarkoitettu monoterapiana pääosin tehostumattoman graduksen 2 astrozytooman tai oligodendrogliooman hoitoon, kun kasvaimessa on IDH1 R132 -mutaatio tai IDH2 R172 -mutaatio, aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille, joille on aiemmin

tehty vain kirurginen toimenpide ja jotka eivät tarvitse välitöntä sädehoitoa tai solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri, ja hänen pitää myös valvoa hoitoa.

Potilaan isositraattidehydrogenaasi-1 (IDH1) R132- tai isositraattidehydrogenaasi-2 (IDH2) R172 -mutaatio on varmistettava asianmukaisella diagnostisella testillä ennen Voranigo-valmisteen ottamista. IDH1 R132- tai IDH2 R172 -mutaation esiintyminen on selvítettävä tähän tarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä *in vitro* -diagnostista lääkinnällistä laitetta ei ole saatavilla, IDH1 R132- tai IDH2 R172 -mutaatio on selvítettävä tähän käyttötarkoitukseen validoidulla vaihtoehtoisella testillä.

Annostus

Voranigo-valmisteen suositeltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg painaville nuorille on 40 mg kerran vuorokaudessa. Alle 40 kg painavien potilaiden annostuksesta ei voida antaa suosituksia, koska tästä potilaspopulaatiosta ei ole kliinisiä tietoja.

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä havaitaan potilaalle kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa.

Väliin jääneet tai myöhästyneet annokset

Jos annos unohtuu tai sitä ei oteta tavanomaiseen aikaan, se on otettava mahdollisimman pian 6 tunnin kuluessa väliin jääneestä annoksesta. Seuraava annos otetaan sen tavanomaisena ottoajankohtana.

Jos annos unohtuu ja tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut yli 6 tuntia, annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan sen tavanomaisena ottoajankohtana.

Jos potilas oksentaa annoksen, korvaavia tabletteja ei pidä ottaa. Tabletit on otettava tavalliseen tapaan seuraavana päivänä.

Varotoimet ennen antoa ja seuranta

Täydellinen verenkuvaa ja veren kemiallinen koostumus (mukaan lukien maksaentsyymit) on tutkittava ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, sitten vähintään kerran kuukaudessa kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Joitakin potilaita saattaa olla tarpeen seurata jatkuvasti ja edellä mainittua tiheämmin (ks. kohta 4.4).

Annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Hoito voi olla tarpeen keskeyttää tai annosta voi olla tarpeen pienentää yksilöllisen turvallisuuden ja sietokyvyn mukaan. Annostason suositellut pienennykset on esitetty alla taulukossa 1.

Taulukko 1: Annostason suositellut pienennykset

Annostaso	Annos ja ajoitus	Tablettien lukumäärä ja vahvuus
Aloitusannos	40 mg kerran päivässä	Yksi 40 mg:n tabletti / kerran päivässä
Ensimmäinen annoksen pienennyskertaa	20 mg kerran päivässä	Kaksi 10 mg:n tablettia / kerran päivässä
Toinen annoksen pienennyskertaa	10 mg kerran päivässä	Yksi 10 mg:n tabletti / kerran päivässä

Suosittelut Voranigo-valmisteen annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Suositellut Voranigo-valmisteen annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Hoito ja annosmuutokset
Maksatoksisuus (ALAT- tai ASAT-arvojen nousu) (ks. kohta 4.4)	Aste 1 ALAT- tai ASAT-arvon nousu tasolle > ULN – 3 x ULN <i>ilman</i> samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuutta > 2 x ULN	Jatka nykyisen Voranigo-annoksen käyttöä. Seuraa maksaentsyymiarvoja viikoittain, kunnes ne palautuvat asteeseen < 1.
	Aste 2 ALAT tai ASAT > 3–5 x ULN <i>ilman</i> samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuutta > 2 x ULN	<u>Ensimmäinen kerta:</u> Keskeytä Voranigo-valmisteen käyttö ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle. - Jos arvot palautuvat ≤ 28 vuorokaudessa, jatka Voranigo-valmisteen käyttöä samalla annoksella. - Jos arvot palautuvat > 28 vuorokaudessa, jatka Voranigo-valmisteen käyttöä pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). <u>Uusiutuminen:</u> Keskeytä Voranigo-valmisteen käyttö ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle, ja jatka Voranigo-valmisteen käyttöä pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
	Aste 3 ALAT tai ASAT > 5–20 x ULN <i>ilman</i> samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuutta > 2 x ULN	<u>Ensimmäinen kerta:</u> Keskeytä Voranigo-valmisteen käyttö ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle. - Jos arvot palautuvat ≤ 28 vuorokaudessa, jatka Voranigo-valmisteen käyttöä pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). - Jos arvot eivät ole palautuneet ≤ 28 vuorokauden kuluessa, lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi. <u>Uusiutuminen:</u> Lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle.
	Aste 2 tai 3 Mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo > 3–20 x ULN <i>ja</i> samanaikaisesti kokonaisbilirubiinipitoisuus > 2 x ULN, jos selkeää vaihtoehtoista selitystä ei ole. ^b	Lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle.
	Aste 4 Mikä tahansa ALAT- tai ASAT-arvo > 20 x ULN	Lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi ja seuraa maksaentsyymiarvoja kahdesti viikossa, kunnes ne palautuvat asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle.
Muut haittavaikutukset	Aste 3	<u>Ensimmäinen kerta:</u> Keskeytä Voranigo-valmisteen käyttö, kunnes haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 tai lähtötasolle. Jatka Voranigo-valmisteen käyttöä pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). <u>Uusiutuminen:</u> Lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi.
	Aste 4	Lopeta Voranigo-valmisteen käyttö pysyvästi.

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi; ASAT = aspartaattiaminotransferaasi; ULN = viitearvon yläraja

^a Haittavaikutukset on luokiteltu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) -kriteerien version 5.0 mukaan.

^b Jos vaihtoehtoinen syy tunnistetaan, harkitse Voranigo-valmisteen käytön jatkamista pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1), kun kohonnut arvo on palautunut asteeseen 1 tai lähtötasolle.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista ≥ 65 -vuotiaille potilaille ei suositella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Vorasidenibin ja AGI-69460-metaboliitin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR on ≤ 40 ml/min/1,73 m² tai joilla on dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta. Vorasidenibia ei pidä käyttää, jos potilaan eGFR on ≤ 40 ml/min/1,73 m² tai jos potilas tarvitsee dialyysihoitoa (ks. kohdat 4.4. ja 5.2.).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Vorasidenibin ja AGI-69460:n farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Vorasidenibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ja näitä potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4. ja 5.2.).

Pediatriset potilaat

Kliinisiä tietoja 12- – < 18-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Voranigo otetaan suun kautta.

Tabletit pitää ottaa kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Potilaiden pitää olla syömättä vähintään kahden tunnin ajan ennen Voranigo-valmisteen ottamista sekä tunnin ajan valmisteen ottamisen jälkeen (ks. kohta 5.2). Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Tabletteja ei saa paloitella, murskata eikä pureskella, koska saatavilla ei ole tietoja, jotka vahvistaisivat lääkevalmisteen biologisen hyötyosuuden olevan vastaava, jos tabletteja manipuloidaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksatoksisuus

Vorasidenibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia, mukaan lukien viitearvon ylärajaan nähden yli kolminkertaisia ($> 3 \times \text{ULN}$) alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT) sekä viitearvon ylärajaan nähden yli kaksinkertaisia ($> 2 \times \text{ULN}$) kokonaisbilirubiiniarvoja (ks. kohta 4.8). Yhdellä vorasidenibihoitoa saaneella potilaalla todettiin maksan vajaatoiminta ja maksanekroosi, ja yhdellä vorasidenibihoitoa saaneella potilaalla todettiin autoimmuunihepatiitti.

Maksaentsyymiarvoja (mukaan lukien ALAT, ASAT ja glutamyyliaminiotransferaasi [GT]) ja kokonaisbilirubiiniarvoja on seurattava ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, sitten kerran kuussa kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos ALAT- tai ASAT-arvot suurenevat tasolle $\leq 3 \times \text{ULN}$,

harkitse viikoittaista seuranta. Keskeytä hoito, pienennä annosta tai lopeta hoito pysyvästi maksaentsyymipitoisuuden poikkeavuuksien vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Karsinogeenisuusriski

Eläimistä todetut havainnot saattavat viitata mahdolliseen karsinogeenisuusriskiin (erityisesti maksassa, ks. kohta 5.3). Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole vielä tehty, ja kliinistä turvallisuutta koskevat pitkäaikaistiedot ovat riittämättömiä. Sen vuoksi karsinogeenisuusriskiä ihmisillä ei voitu sulkea pois.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Vorasidenibin käyttö raskauden aikana saattaa vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa tehdä raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Lapsen hankkimista suunnittelevia naisia on kehoitettava hakeutumaan lisääntymislääketieteelliseen neuvontaan.

Vorasidenibi saattaa pienentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia, minkä vuoksi hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen on suositeltavaa käyttää lisäksi jotakin estemenetelmää (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Miespotilaat

Miespotilaan, jonka naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miespotilaiden pitää kysyä neuvoa siemennesteen pakastamisesta ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Maksan vajaatoiminta

Vorasidenibin turvallisuutta ja tehoa vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Vorasidenibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ennestään vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), ja näitä potilaita on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vorasidenibin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tai dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta. Vorasidenibia ei pidä käyttää näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Laktoosi

Voranigo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -kokeiden perusteella vorasidenibi on voimakas indusoija pregnaani-X-reseptorin (PXR) välityksellä ja saattaa vaikuttaa sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkkeiden pitoisuuteen plasmassa, jotka metaboloituvat tai jotka kulkeutuvat sellaisten entsyymien tai kuljettajaproteiinien välityksellä, joiden ilmentyminen on PXR-välitteistä.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vorasidenibiin

Voimakkaat CYP1A2:n estäjät

Vorasidenibin ja voimakkaiden CYP1A2:n estäjien (fluvoksamiini ja siprofloksasiini) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa vorasidenibin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaiden CYP1A2:n estäjien samanaikaista käyttöä vorasidenibihoidon aikana pitää välttää, ja hoitoon on harkittava muita vaihtoehtoja, jotka eivät ole voimakkaita CYP1A2:n estäjiä.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia selvittäneessä *in vivo* -tutkimuksessa vorasidenibin (20 mg) ja voimakkaan CYP1A2:n estäjän (500 mg siprofloksasiinia kahdesti päivässä 14 päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi vorasidenibin maksimipitoisuutta plasmassa (C_{max}) 29 % sekä plasman pitoisuus-aikakuvaajan alainen pinta-alaa (AUC) 153 %.

Keskivoimakkaat CYP1A2:n indusioijat

Vorasidenibin ja keskivoimakkaiden CYP1A2:n indusioijien (fenytoiini ja rifampisiini) samanaikainen käyttö saattaa pienentää vorasidenibin pitoisuutta plasmassa. Harkitse vorasidenibihoidon aikana muita vaihtoehtoja, jotka eivät ole keskivoimakkaita CYP1A2:n indusioijia.

Mahahapon eritystä vähentävät aineet

Vorasidenibin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun vorasidenibia käytettiin samanaikaisesti mahahapon eritystä vähentävän omepratsolin kanssa.

Vorasidenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450 -entsyymien (CYP) substraattit, joiden terapeuttinen indeksi on kapea

Vorasidenibin samanaikainen käyttö sellaisten CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (mm. amitriptyliini, alfentaniili, karbamatsepiini, siklosporiini, dosulepiini, everolimuusi, fentanyl, fosfenytoini, ifosfamidi, imipramiini, fenobarbitaali, fenytoiini, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi, tamoksifeeni, trimipramiini, valproiinihappo ja varfariini), saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. Näiden entsyymien sellaisten substraattien, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, samanaikaista käyttöä pitää välttää, jos potilas saa vorasidenibihoitoa.

Herkät CYP-entsyymien substraattit, joiden terapeuttinen indeksi ei ole kapea

Vorasidenibin samanaikainen käyttö sellaisten herkkien CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n tai CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen indeksi ei ole kapea (mm. bupropioni, buspironi, selekoksibi, darunaviiri, ibrutinibi, midatsolaami, repaglinidi, sakinaviiri, tipranaviiri ja triatsolaami), saattaa pienentää näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. Harkitse vorasidenibihoidon aikana muita vaihtoehtoja, jotka eivät ole näiden entsyymien herkkiä substraatteja.

Yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

Vorasidenibi estää *in vitro* rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP) (ks. kohta 5.2).

Vorasidenibin antamisessa yhdessä BCRP:n substraattien (mm. rosuvastatiini) kanssa on oltava varovainen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Vorasidenibihoito saattaa pienentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia, joten hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen on suositeltavaa käyttää lisäksi jotakin estemenetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa tehdä raskaustesti ennen vorasidenibihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Koska vorasidenibin vaikutusta systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden metaboliaan ja tehoon ei ole tutkittu, on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää raskauden ehkäisemiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Vorasidenibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu alkion ja sikiön kehitykseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Vorasidenibia ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tai miehille, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on kerrottava vorasidenibista sikiölle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö vorasidenibi ja sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi ja vähintään kahdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Vorasidenibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten aikana havaittiin muutoksia sekä uros- että naaraspuolisten eläinten lisääntymiselimissä (ks. kohta 5.3). Näiden vaikutusten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Lapsen hankkimista suunnittelevia mies- ja naispotilaita on kehoitettava hakeutumaan lisääntymislääketieteelliseen neuvontaan, ja miesten tulisi pyytää neuvoja siemennesteen pakastamisesta ennen hoitoa (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vorasidenibilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, mukaan lukien laboratoriotutkimusten tulosten poikkeavuudet, olivat suurentunut ALAT-arvo (59,3 %), suurentunut ASAT-arvo (45,5 %), suurentunut GT-arvo (37,7 %), väsymys (36,5 %) ja ripuli (24,6 %).

Yleisimmät ≥ 3 . asteen haittavaikutukset olivat suurentunut ALAT-arvo (9,6 %), suurentunut ASAT-arvo (4,2 %) ja suurentunut GT-arvo (3,0 %).

ALAT-arvon suurenemista ilmeni vakavana haittavaikutuksena 0,6 %:lla Voranigo-valmistetta saaneista potilaista.

Vorasidenibihoiton pysyvä lopettaminen asteeseen ≥ 3 suurentuneen ALAT-arvon vuoksi raportoitiin 3,0 %:lla potilaista.

Vorasidenibihoitoa saaneista potilaista 18,6 % keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden vuoksi hoito jouduttiin keskeyttämään, olivat suurentunut ALAT-arvo (14,4 %) ja suurentunut ASAT-arvo (6,0 %).

Vorasidenibin annosta pienennettiin haittavaikutuksen vuoksi 9,6 %:lla potilaista. Yleisin haittavaikutus, jonka vuoksi annosta jouduttiin pienentämään, oli ALAT-arvon suureneminen (7,8 %).

Haittavaikutustaulukko

Vorasidenibihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Vorasidenibihoitoa INDIGO-tutkimuksessa (tutkimus AG881-C-004) saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset (N = 167)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Pienentynyt verihiutale määrä ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperglykemia
		Heikentynyt ruokahalu
		Hypofosfatemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
		Vatsakipu
	Yleinen	Ruokatorven refluksitauti
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo ^a
		Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo ^a
		Suurentunut glutamyyliaminiotransferaasiarvo ^a
	Yleinen	Suurentunut alkalisen fosfataasin arvo ^a
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys

^a Laboratoriotutkimuksen tuloksen poikkeavuudeksi on määritelty uusi poikkeava tulos tai tulos, joka on huonontunut vähintään yhden asteen verran lähtötasosta, tai tilanne, jossa lähtötaso on tuntematon.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Tutkimuksessa AG881-C-004 vorasidenibihoitoa saaneista 167 potilaasta 18,6 %:lla ALAT-arvo suureni tasolle > 3 x viitevälin yläraja ja 8,4 %:lla potilaista ASAT-arvo suureni tasolle > 3 x viitevälin yläraja. Näistä potilaista 1,2 %:lla ALAT- tai ASAT-arvo suureni tasolle > 3 x viitevälin yläraja ja kokonaisbilirubiiniarvo suureni samanaikaisesti tasolle > 2 x viitevälin yläraja. Maksasentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen oli väliaikaista ja korjautui osittain tai kokonaan annosmuutoksen tai hoidon lopettamisen myötä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.). Maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia todettiin yhdellä vorasidenibihoitoa saaneella potilaalla ja autoimmuunihepatiittia yhdellä vorasidenibihoitoa saaneella potilaalla (ks. kohta 4.4.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa toksisuus ilmenee todennäköisesti vorasidenibiin liittyvien haittavaikutusten pahenemisena (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkoin ja heille on annettava asianmukaista tukihoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vorasidenibin yliannostukseen ei ole spesifistä antidootia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, muut antineoplastiset lääkkeaineet
ATC-koodi: L01XM04

Vaikutusmekanismi

Vorasidenibi on mutatoituneisiin IDH1- ja IDH2-entsyymeihin kohdentuva estäjä. Potilailla, joilla on astrozytoma tai oligodendroglioma, IDH1- ja IDH2 -mutaatiot johtavat onkogeenisen 2-hydroksiglutaratimetaboliitin (2-HG) ylituotantoon, mikä haittaa solujen erilaistumista, joka puolestaan edistää kasvainten muodostumista. Vorasidenibi estää IDH1- ja IDH2-mutatoituneita proteiineja, mikä estää 2-HG:n poikkeavaa tuotantoa ja johtaa siten pahanlaatuisten solujen erilaistumiseen ja niiden jakautumisen vähenemiseen. Vorasidenibin kyvystä pienentää kasvainta ei tehty prekliinisiä tutkimuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Potilailla, joilla oli IDH1- tai IDH2-mutatoitunut glioma, päivittäisen vorasidenibihoiton todettiin pienentävän kasvaimen 2-HG:n pitoisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vorasidenibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa (1:1), kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (INDIGO), johon osallistui 331 aikuista ja vähintään 12-vuotiaista, vähintään 40 kg:n painoista nuorta. Edellytykset tutkimukseen soveltuneille potilaille olivat: potilaalla WHO:n vuoden 2016 kriteerien mukainen graduksen 2 astrozytoma tai oligodendroglioma, jossa oli IDH1 R132 -mutaatio tai IDH2 R172 -mutaatio, potilasta oli hoidettu ainoastaan leikkauksella, mukaan lukien biopsia, subtotaalinen resektio tai täydellinen resektio, ja potilas ei tutkijan arvion mukaan tarvinnut välitöntä solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BIRC) vahvistama magneettikuvantamisen perusteella arvioitavissa oleva, tehostumaton tauti. Potilaat, joilla oli keskitetysti varmistettu tehostuva tauti, otettiin mukaan tutkimukseen sillä edellytyksellä, että tehostuminen oli minimaalista, se ei ollut nodulaarista eikä mitattavaa eikä se ollut muuttunut kahden viimeisimmän kuvantamistutkimuksen välillä. INDIGO-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet aiempaa syöpähoitoa, mukaan lukien solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa. IDH1- tai IDH2-mutaatiostatus määritettiin prospektiivisesti Oncomine Dx Target Test -testillä.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 40 mg vorasidenibia suun kautta kerran päivässä tai vastaavaa lumevalmistettä sairauden radiologiseen etenemiseen saakka tai kunnes ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Satunnaistaminen ositettiin paikallisen 1p19q-statuksen (ko-deletoitunut tai ei ko-deletoitunut) ja kasvaimen lähtötilanteen koon (läpimitta ≥ 2 cm tai < 2 cm) mukaan. Lumehoitoon

satunnaistettujen potilaiden oli sallittua siirtyä saamaan vorasidenibihoitoa, kun sairauden radiologinen eteneminen oli dokumentoitu edellyttäen, että he eivät tutkijan arvion mukaan tarvinneet välitöntä solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.

Ensisijainen tehoa koskevan päätetapahtuman mittari oli radiologinen etenemättömyysaika (PFS), joka perustui sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon modifioitujen RANO-LGG-kriteerien (*Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma*) mukaiseen (vain radiologinen eteneminen) arvioon.

Potilaiden demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat tasapainossa tutkimusryhmien kesken. Vorasidenibihoitoon satunnaistettujen 168 potilaan iän mediaani oli 41 vuotta (vaihteluväli 21–71 vuotta). Näistä potilaista 98,8 % oli 18–64-vuotiaita. Yksi 16-vuotias pediatrien potilas satunnaistettiin saamaan lumelääkettä, eikä vorasidenibihoitoa saaneeseen ryhmään satunnaistettu lainkaan alle 18-vuotiaita potilaita. Valtaosa potilaista oli miehiä (60,1 %), 74,4 % oli valkoihoisia, 3,0 % aasialaisia, 1,2 % mustaihoisia, 1,2 % kuului muuhun etniseen ryhmään ja 19,6 %:n osalta etnistä taustaa ei ollut ilmoitettu. 53,6 %:lla potilaista Karnofsky-toimintakykymittarin pistemäärä (KPS-pistemäärä) oli 100, 45,8 %:lla KPS-pistemäärä oli 90–80 ja 0,6 %:lla se oli 70–60. Suurimmalle osalle potilaista (75 %) oli tehty aiemmin vähintään kerran glioomaa koskenut leikkaus, ja 25 %:lle oli aiemmin tehty vähintään kaksi leikkausta. Kummassakin hoitoryhmässä 95 %:lla potilaista oli IDH1 R132 -mutaatio ja 5 %:lla oli IDH2 R172 -mutaatio.

Etenemättömyysaikaa koskevat tehon tulokset esitetään taulukossa 4 ja kuvassa 1.

Taulukko 4: INDIGO-tutkimuksen (tutkimus AG881-C-004) tehoa koskevat tulokset

Tehoa koskeva parametri	Voranigo 40 mg vuorokaudessa (n = 168)	Lumelääke (n = 163)
Etenemättömyysaika (PFS)		
Tapahtumien lukumäärä, n (%)		
Etenevä sairaus	47 (28,0)	88 (54,0)
Kuolema	0	0
Etenemättömyysajan mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)^a	27,7 (17,0–NE)	11,1 (11,0–13,7)
Riskitehtävien suhde (95 %:n luottamusväli)^b	0,39 (0,27–0,56)	
p-arvo^c	0,000000067	

Lyhenne: NE = ei arvioitavissa (Not estimable)

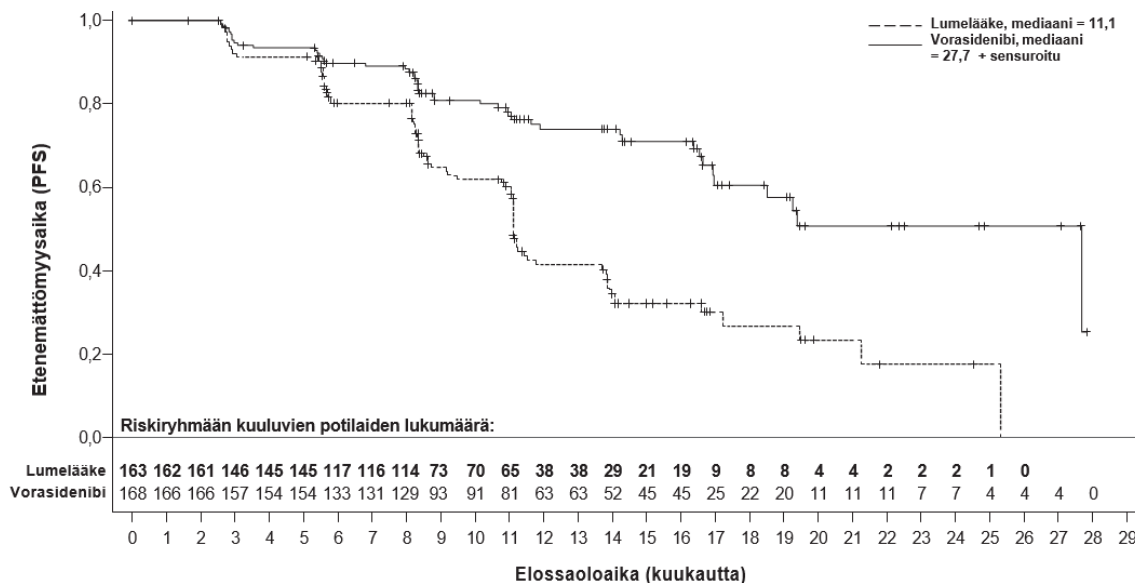
Koko analyysijoukko käsitti kaikki satunnaistetut potilaat.

^a Mediaanin 95 %:n luottamusväli laskettiin Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmällä.

^b Arvioitu Coxin suhteellisen vaaran mallilla, jossa on huomioitu seuraavat stratifiointitekijät: 1p19q-status ja kasvaimen koko lähtötilanteessa.

^c Arvioitu yksisuuntaisella ositetulla log-rank-testillä. Etenemättömyysaika testattiin yksisuuntaisella tehon α -tasolla 0,000359, joka perustui 82 % informaatiosta vastaavaan päivitettyyn tehon raja-arvoon.

Kuva 1: Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon INDIGO-tutkimuksessa arvioiman etenemättömyysajan Kaplan-Meier-kuvaaja



Päivitetty etenemättömyysaika, jonka sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi, kun oli todettu 96 % (N = 158) tapahtumista, vahvasti vorasidenibin hyödyn lumelääkkeeseen verrattuna (riskiteheyksien suhde: 0,35 [95 %:n luottamusväli: 0,25–0,49]). Kahdenkymmenen neljän (24) kuukauden kuluttua etenemättömyysosuus oli vorasidenibiryhmässä 59 % (95 %:n luottamusväli: 48,4–67,8) ja lumelääkeryhmässä 26 % (95 %:n luottamusväli: 17,9–35,3). Etenemättömyysajan mediaani ei ollut vorasidenibiryhmässä arvioitavissa (95 %:n luottamusväli: 22,1–NE), ja lumelääkeryhmässä se oli 11,4 (95 %:n luottamusväli: 11,1–13,9) kuukautta.

Pediatriset potilaat

12- – alle 18-vuotiaat nuoret

Farmakokineettiset tiedot tukevat vorasidenibin käyttöä potilaille, joiden ikä on 12 vuodesta alle 18 vuoteen ja joilla on IDH1- tai IDH2-mutatoitunut astrozytoma tai oligodendroglioma. Tiedot osoittavat, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vorasidenibin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Vorasidenibin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joilla on matalan maligniteettiasteen glioma, jossa on IDH1- tai IDH2 -mutaatio, sekä terveillä tutkittavilla. Vorasidenibin farmakokineettinen profiili on samankaltainen sekä potilailla, joilla on matalan maligniteettiasteen glioma, että terveillä tutkittavilla.

Imeytyminen

Suun kautta otetun 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen vorasidenibin huippupitoisuuden (C_{max}) saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli 2,0 tuntia (mediaani). C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 75,4 ng/ml (variaatiokerroin, CV%: 44), ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo oli 2 860 h·ng/ml (CV%: 56). Vakaassa tilassa vorasidenibin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 133 ng/ml (CV%: 73) ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo oli 1 988 h·ng/ml (CV%: 95). Useimmilla potilailla todettiin plasmassa toinen pitoisuushuippu 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, mutta se oli pienempi kuin 2 tunnin kuluttua annoksen antamisesta havaittu C_{max} . Vaikka absoluuttista biologista hyötysuutta ei ole suoraan määritetty, vorasidenibin imeytymisen 40 mg:n kalvopäällysteisistä tableteista arvioidaan olevan kohtalaista tai suurta.

C_{max} :n kumuloitumiskerroin oli noin 3,8 ja AUC-arvon kumuloitumiskerroin oli noin 4,4. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 2–3 viikon jälkeen, kun annos otettiin kerran päivässä.

Vorasidenibin keskimääräinen C_{max} suureni 3,1-kertaiseksi ja keskimääräinen AUC-arvo 1,4-kertaiseksi, kun vorasidenibia otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Kun vorasidenibiannos otettiin vähärasvaisen aterian yhteydessä, vorasidenibin C_{max} suureni 2,3-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,4-kertaiseksi (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Vorasidenibin keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3 930 l (CV%: 40). Vorasidenibin jakautumistilavuus yhden laskimoon annetun mikroannoksen (0,1 mg) antamisen jälkeen on 1 110 l. Plasman proteiineihin sitoutunut fraktio oli vorasidenibin osalta 97 % ja AGI-69460:n osalta 87 %. Sekä vorasidenibi että AGI-69460 sitoutuvat mieluummin seerumin albumiiniin kuin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Vorasidenibin vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on 0,87, AGI-69460:n vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on 1,38, ja aivokasvaimen ja plasman välisen vorasidenibipitoisuuden suhde on 1,6.

Biotransformaatio

Vorasidenibi metaboloituu pääasiassa CYP1A2:n välityksellä, ja CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n ja CYP3A4/5:n osuudet ovat merkityksettömiä tai vähäisiä. Vorasidenibin metabolisesta puhdistumasta maksassa enimmillään 30 % tapahtuu muiden kuin CYP-reittien kautta.

AGI-69460 on vorasidenibin loppupään aktiivinen metaboliitti. Suun kautta otetun 40 mg:n vorasidenibikerta-annoksen jälkeen todettu AGI-69460-metaboliitin T_{max} oli 336 tuntia. C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 3,32 ng/ml (CV%: 55,6) ja AUC_{0-t} -arvon geometrinen keskiarvo oli 1 172 h·ng/ml (CV%: 61). Vakaassa tilassa AGI-69460:n $C_{min,ss}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 111 ng/ml (CV%: 58) ja AUC_{0-4} -arvon geometrinen keskiarvo 2. syklin 1. päivänä oli 190 h·ng/ml (CV%: 90).

Yhteisvaikutukset

Vorasidenibilla on *in vitro* voimakas induktiovaikutus herkkiin CYP3A4:n substraatteihin sekä kohtalainen induktiovaikutus herkkiin CYP2B6:n ja CYP2C19:n substraatteihin (ks. kohta 4.5).

In vitro -tiedot osoittavat, että vorasidenibi on BCRP:n estäjä. Vorasidenibi ei estä P-glykoproteiinia (P-gp) eikä maksan OATP1B1-kuljettajaproteiinia. AGI-69460 on BCRP:n ja OATP1B3:n estäjä *in vitro*.

Vorasidenibi ei ole P-gp:n, BCRP:n eikä maksan kuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti.

Eliminaatio

Käytettäessä kapseliin pakattua jauhevalmistemuotoa, jonka absoluuttinen biologinen hyötyosuus on < 34 %, noin 89 % annetusta radioaktiivisesta vorasidenibiannoksesta havaittiin 44 vuorokauden kuluessa, 85 % ulosteessa ja 4,5 % virtsassa. Valtaosa ulosteessa havaitusta radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta vorasidenibia (55 %), kun taas virtsassa ei havaittu muuttumatonta vorasidenibia.

Vorasidenibin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 238 tuntia (CV%: 57), efektiivinen puoliintumisaika on 63,2 tuntia (CV%: 75) ja keskimääräinen näennäinen puhdistuma on 14,0 l/h (CV%: 56).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Voranigo-valmisteen antamisen jälkeen vorasidenibin $C_{\max}$ - ja AUC-arvo suurenevat suhteessa annokseen, kun annos on 10–40 mg.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä (enintään 75-vuotiailla) potilailla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia vorasidenibin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ($eGFR > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vorasidenibin farmakokinetiikkaan. Vorasidenibin farmakokinetiikkaa potilailla, joiden $eGFR$ on $\leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tai joilla on dialyysihoidoa vaativa munuaisten vajaatoiminta, ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikealla maksan vajaatoiminnalla (Child–Pugh-luokka B) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vorasidenibin ja AGI-69460:n farmakokinetiikkaan. Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei havaittu kliinisesti oleellisia muutoksia vorasidenibin kokonaispitoisuuksissa tai vapaan (sitoutumattoman) vorasidenibin pitoisuuksissa (samankaltaisia vorasidenibin $C_{\max}$ -arvoja ja vorasidenibin AUC_{0-t} -arvon suureneminen 26,0 % havaittiin, kun taas altistus AGI-69460:lle väheni) suun kautta otetun 20 mg:n vorasidenibikerta-annoksen jälkeen. Vorasidenibin ja AGI-69460:n farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) ei tunneta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muut erityisryhmät

Iän (16–75 vuotta), etnisen taustan tai painon (43,5–168 kg) ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi vorasidenibin farmakokinetiikkaan. Vorasidenibialtistuksen todettiin olevan naispotilailla 1,6 kertaa suurempi kuin miespotilailla.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vorasidenibin farmakokinetiikkaan. Vorasidenibialtistus on oletettavasti samankaltainen aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista tunnistetut pääasialliset toksiset vaikutukset liittyvät maksaan, maha-suolikanavaan, ihoon, munuaisiin, luustolihaksiin, sukupuolielimiin ja rintarauhaseen.

Vorasidenibi ei ollut genotoksinen Amesin testissä *in vitro*, ihmisen lymfosyyttien mikrotumatestissä *in vitro* eikä rotan luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*. Sen tärkein verenkierron esiintyvä metaboliitti AGI-69460 ei ollut genotoksinen Amesin testissä, ihmisen lymfosyyttien mikrotumatestissä *in vitro* eikä rotan luuytimen mikrotumatestissä *in vivo* ja Comet-testissä.

Apinoilla tehdyssä 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin primaarisessa ruumiinavauksessa Kupfferin solujen hyperplasiaa, joka paheni toipumisjakson jälkeen, kun altistus oli 8-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna. Lisäksi rotilla tehtyjen toksisuustutkimusten havainnot viittasivat hormonaaliseen häiriöön. Tällaiset havainnot voivat viitata karsinogeenisuuden riskiin. Vorasidenibilla ei ole vielä tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Vorasidenibilla ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläintutkimuksia. Kun vorasidenibia annettiin rotille toistuvan altistuksen toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, todettiin sukupuolielimiin kohdistuvia vaikutuksia. Naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia haittavaikutuksia olivat muun muassa munasarjojen, kohdun, kohdunkaulan ja emättimen atrofia sekä kiimakierron vaihtelut.

Urosrotilla todettiin vaikutuksia lisäkiveksiin (solujäte), rakkularauhaseen/eturauhaseen (atrofia) sekä kiveksiin (paino, tiehyiden rappeutuminen). Näitä löydöksiä todettiin pienimmällä tutkitulla annoksella 5 mg/kg/vrk (13 viikon tutkimus rotilla), joka saatu altistus oli 26-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 50 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä.

Vorasidenibi aiheutti tiineille rotille ja kaniineille alkio- ja sikiötoksisuutta (suurempi resorptioiden ilmaantuvuus, luutumisen viivästyminen, viskeraaliset munuaisten ja kivesten epämuodostumat rotilla). Näitä vaikutuksia ilmeni annoksilla, jotka olivat suurempia kuin potilaiden saamat päivittäiset hoitoannokset. Altistussuhde alkion tai sikiön kehitykselle haitattomalla annoksella (NOAEL) oli gestaatiopäivinä 6 ja 17 rotilla 8,0–28,5 ja gestaatiopäivinä 6 ja 19 kaniineilla 1,1–4,9.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium

Silisifioitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Natriumlauryylisulfaatti (E 487)

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Laktoosimonohydraatti

Makrogoli (E 1521)

Painoväri

Musta rautaoksidi (E 172)

Propyleeniglykoli (E 1520)

Hypromelloosi (E 464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE-purkki, jossa on polypropeenista (PP) valmistettu turvasuljin ja polyeteenillä (PE) pinnoitettu, induktiokuumennuksella saumattu tiiviste sekä kolme HDPE-säiliötä silikageelikuivatusainetta. Pakkauskoko: 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Potilaille on kerrottava, ettei tablettipurkissa olevaa silikageelisäiliötä saa niellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorasidenib

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vorasidenibia (hemisitruneuhappona, hemihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1912/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Voranigo 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorasidenib

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vorasidenibia (hemisitruneuhappona, hemihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Les Laboratoires Servier

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1912/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorasidenib

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg vorasidenibia (hemisitruneunahappona, hemihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1912/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Voranigo 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorasidenib

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg vorasidenibia (hemisitrunaanahappona, hemihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA TARVITTAESSA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asianmukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Les Laboratoires Servier

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1912/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Voranigo 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Voranigo 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

vorasidenibi (vorasidenib)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Voranigo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Voranigo-valmistetta
3. Miten Voranigo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Voranigo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Voranigo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Voranigo on ja miten se toimii

Voranigo on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on vorasidenibi.

Sitä käytetään aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden, vähintään 40 kg painavien nuorten pahanlaatuisten aivokasvainten (astrozytooman tai oligodendrogliooman) hoitoon. Lääkettä käytetään potilailla, joiden ainoana hoitona on ollut leikkaus ja joilla ei ole välitöntä muiden hoitojen, kuten sädehoidon tai solunsalpaajahoidon, tarvetta.

Tätä lääkettä käytetään vain, jos syöpäsoluissa on muutoksia IDH1- ja IDH2-nimisiä valkuaisaineita (proteiineja) tuottavissa geeneissä (geenimutaatioita). Lääkäri tekee ennen hoidon aloittamista testin varmistaakseen, että soluissa on tämä mutaatio. IDH1- ja IDH2-proteiineilla on tärkeä rooli solujen energiantuotannossa. Kun *IDH1*- tai *IDH2*-geenissä on mutaatio, nämä proteiinit muuttuvat eivätkä toimi kunnolla. Siitä aiheutuu soluihin muutoksia, jotka voivat johtaa syövän kehittymiseen.

Voranigo-valmisteen vaikuttava aine vorasidenibi estää poikkeavien IDH1- ja IDH2-proteiinien toimintaa. Potilailla, joilla on pahanlaatuinen aivokasvain (astrozytooma tai oligodendrogliooma), nämä proteiinit eivät toimi kunnolla, mikä aiheuttaa 2-hydroksiglutaraatti (2-HG) -nimisen aineen liikatuotantoa. 2-hydroksiglutaraatti on osallisena prosessissa, jossa normaalit solut muuttuvat syöpäsoluiksi. Vorasidenibi estää näiden proteiinien toimintaa ja pysäyttää siten 2-HG:n poikkeavan tuotannon, mikä auttaa hidastamaan syövän kasvua tai pysäyttämään sen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Voranigo-valmistetta

Älä ota Voranigo-valmistetta

- jos olet allerginen vorasidenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Voranigo-valmistetta

- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja.

Maksan toiminnan seuranta

Voranigo voi vaikuttaa siihen, kuinka hyvin maksasi toimii. Lääkäri seuraa maksasi toimintaa ottamalla verikokeita ennen Voranigo-valmisteen käytön aloittamista ja tarpeen mukaan hoidon aikana. Lääkäri saattaa tarvittaessa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi tilapäisesti tai lopettaa sen kokonaan.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita, sillä ne voivat olla maksavaivojen oireita:

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus (keltaisuus)
- tumma, ”teenvärinen” virtsa
- ruokahaluttomuus
- kipu ylävatsan oikealla puolella
- heikotus tai voimakas väsymys.

Raskaus ja ehkäisy

Tämä lääke voi raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Voranigo-valmistetta käyttävien miesten pitää myös käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos heidän kumppaninsa voi tulla raskaaksi (ks. Ehkäisy naisilla ja miehillä).

Lapset

Tätä lääkettä **ei saa antaa** alle 12-vuotiaille lapsille. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Voranigo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, sillä Voranigo saattaa vaikuttaa siihen, miten tietyt muut lääkkeet tehoavat, ja tietyt muut lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Voranigo tehoaa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat seuraavassa lueteltuja lääkkeitä:

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Voranigo-valmisteen haittavaikutusten riskiä lisäämällä Voranigon määrää veressä:

- **siprofloksasiini** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- **fluvoksamiini** (käytetään masennuksen hoitoon).

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Voranigo-valmisteen tehoa vähentämällä Voranigon määrää veressä:

- **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin tai tiettyjen muiden infektioiden hoitoon)
- **fenytoiini** (käytetään epilepsian hoitoon).

Voranigo voi heikentää seuraavien lääkkeiden tehoa vähentämällä niiden määrää veressä:

- **alfentaniili** (käytetään anestesiassa leikkauksen yhteydessä)

- **karbamatsepiini, fosfenytoini, fenobarbitaali, fenytoiini** (käytetään kouristuskohtausten hoitoon)
- **siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi** (lääkkeitä, joita käytetään elinsiirtojen jälkeen elimistön immuunivasteen hillitsemiseksi)
- **fentanyl** (käytetään vaikeaan kipuun)
- **pimotsidi** (käytetään poikkeavien ajatusten ja tunteiden hoitoon)
- **kinidiini** (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- **ibrutinibi, ifosfamidi, tamoksifeeni** (käytetään tiettyjen syöpien hoitoon)
- **buspironi** (käytetään hermostosairauksien hoitoon ja/tai ahdistuksen lievittämiseen)
- **darunaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri** (lääkkeitä, joita käytetään HIV-infektion hoitoon)
- **midatsolaami, triatsolaami** (käytetään nukahtamiseen ja/tai ahdistuksen lievittämiseen)
- **amitriptyliini, dosulepiini, imipramiini, trimipramiini** (käytetään masennuksen hoitoon)
- **bupropioni** (käytetään apuna tupakoinnin lopettamiseen)
- **selekoksibi** (käytetään nivelreuman hoitoon)
- **repaglinidi** (käytetään diabeteksen hoitoon)
- **rosuvastatiini** (käytetään veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen)
- **valproiinihappo** (käytetään epilepsian hoitoon)
- **varfariini** (käytetään veritulppien hoitoon)
- **hormonaaliset ehkäisyvalmisteet** (lääkkeitä, joita käytetään raskauden ehkäisyyn, kuten ehkäisytabletit). Ks. jäljempänä kohta Ehkäisy naisilla ja miehillä.

Muillakin kuin tässä mainituilla lääkkeillä saattaa olla yhteisvaikutuksia Voranigo-valmisteen kanssa. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Voranigo-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, sillä se voi vahingoittaa sikiötä. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkärin on teetettävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Voranigo-valmisteen käytön aikana, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan.

Ehkäisy naisilla ja miehillä

Voranigo-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskauden välttämiseksi Voranigo-hoidon aikana ja vähintään kahden kuukauden ajan viimeisen Voranigo-annoksen jälkeen. Voranigo saattaa estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (kuten ehkäisytablettien, ehkäisyalaustarien tai implanttien) toimimista kunnolla. Jos käytät tai kumppanisi käyttää hormonaalista ehkäisyä, raskauden ehkäisyyn on käytettävä myös jotakin estemenetelmää (kuten kondomia tai pessaaria).

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko Voranigo äidinmaitoon. Et saa imettää Voranigo-valmisteen käytön aikana etkä vähintään kahteen kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Voranigo saattaa vaikuttaa kykyyn saada lapsi. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voranigo ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Voranigo-valmiste sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (jota on maito- ja meijerituotteissa). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Voranigo-valmiste sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Voranigo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille) on

- vähintään 40 kg painoisille potilaille **40 mg (yksi 40 mg:n tabletti)** kerran päivässä
- alle 40 kg painavien potilaiden ei pidä ottaa Voranigo-valmistetta.

Jos sinulle ilmaantuu tiettyjä haittavaikutuksia Voranigo-valmisteen käytön aikana (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset), lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoitosi tilapäisesti tai lopettaa sen kokonaan. Älä muuta annostasi äläkä lopeta Voranigo-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Miten ja milloin Voranigo-valmistetta otetaan

- Voranigo-valmistetta otetaan suun kautta kerran päivässä. Pyri ottamaan lääke samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kanssa. Älä paloittele, murskaa äläkä pureskele tablettia. Jos et niele kokonaista tablettia, et välttämättä saa täyttä annosta.
- Älä syö vähintään 2 tuntiin ennen tabletin ottamista äläkä 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen.
- Jos oksennat otettuasi tavanomaisen annoksen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Purkissa olevaa kuivatusainepakkausta ei saa niellä.

Jos otat enemmän Voranigo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat epähuomiossa liian monta tablettia, kerro siitä heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Voranigo-valmistetta

Huolehdi siitä, ettei Voranigo-annos jää ottamatta. Jos annoksen ottaminen myöhästyy alle 6 tuntia, ota annos heti, kun muistat, ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos ottamatta jäämisestä on kulunut yli 6 tuntia, jätä annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Voranigo-valmisteen oton

Älä lopeta Voranigo-valmisteen ottamista, ellei lääkäri neuvo sinua tekemään niin. On tärkeää, että otat Voranigo-valmistetta joka päivä niin kauan kuin lääkärisi määrää sitä sinulle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa pienentää annostasi, keskeyttää hoidon tai lopettaa sen kokonaan.

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- verikokeilla mitattu suurentunut maksaentsyymipitoisuus (ks. kohta 2, Maksan toiminnan seuranta)

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- vatsakipu
- ripuli
- verikokeilla mitattu vähentynyt verihiutaleiden (verihiutaleet ovat veren komponentteja, jotka osallistuvat veren hyytymiseen) määrä, mistä voi aiheutua verenvuotoa ja mustelmia
- väsymys
- huimaus (heikotus).

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- suurentunut verensokeripitoisuus (hyperglykemia)
- heikentynyt ruokahalu
- verikokeilla mitattu veren pieni fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia), josta voi aiheutua sekavuutta tai lihasheikkoutta
- hengitysvaikeus
- sairaus, jossa mahahapot nousevat ruokatorveen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Voranigo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Voranigo sisältää

Vaikuttava aine on vorasidenibi.

- Voranigo 10 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vorasidenibia (hemisitrinuhappona, hemihydraattina).
- Voranigo 40 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg vorasidenibia (hemisitrinuhappona, hemihydraattina).

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E 460), kroskarmelloosinatrium, silisifioitu mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti (E 470b) ja natriumlauryylisulfaatti (E 487)
- kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), laktoosimonohydraatti ja makrogoli (E 1521)

- painoväri: musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli (E 1520) ja hypromelloosi (E 464).

Ks. kohta 2, Voranigo sisältää laktoosia ja Voranigo sisältää natriumia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

10 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 10.

40 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 40.

Voranigo on saatavana muovipurkissa, jossa on turvasuljin. Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja 3 kuivatusainesäiliötä. Purkki on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää yhden purkin.

Myyntiluvan haltija

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.