

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé
Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté, équivalent à 0,60 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté).

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté, équivalent à 2,39 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, de 6 mm de diamètre, portant l'inscription « 10 » sur une face.

Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé

Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, d'une longueur de 14,8 mm et d'une largeur de 6,3 mm, portant l'inscription « 40 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Voranigo en monothérapie est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172

chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Avant de prendre Voranigo, les patients doivent avoir une confirmation qu'ils sont porteurs d'une mutation de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) R132 ou de l'isocitrate déshydrogénase-2 (IDH2) R172 à l'aide d'un test de diagnostic approprié.

La présence d'une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée à l'aide d'un test de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE et correspondant à l'usage prévu. Si le DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, la présence d'une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 doit être évaluée à l'aide d'un autre test validé.

Posologie

La dose recommandée de Voranigo chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 40 mg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel d'au moins 40 kg. Aucune recommandation de dose ne peut être proposée pour les patients ayant un poids corporel de moins de 40 kg en raison du manque de données cliniques dans cette population.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Oubli ou retard de la prise du traitement

Si une dose est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, elle doit être prise dès que possible dans les 6 heures suivant la dose oubliée. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle prévue.

Si une dose a été oubliée depuis plus de 6 heures, elle doit être sautée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle prévue.

Si une dose est vomie, aucun comprimé ne doit être pris en remplacement. Les comprimés doivent être pris comme d'habitude le jour suivant.

Précautions à prendre avant l'administration et la surveillance

L'hémogramme complet et la biochimie sanguine, y compris les taux d'enzymes hépatiques, doivent être évalués avant de débiter le traitement, toutes les deux semaines pendant les 2 premiers mois, puis une fois par mois pendant les 2 premières années de traitement, et si cliniquement indiqué par la suite. Une surveillance plus fréquente et continue pourrait être nécessaire chez certains patients (voir rubrique 4.4).

Modification de la dose en cas d'effets indésirables

Une interruption ou une réduction de la dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance de chaque patient. Les niveaux de réduction de dose recommandés sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Niveaux de réductions de dose recommandés

Niveau de dose	Dose et schéma posologique	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	40 mg une fois par jour	Un comprimé de 40 mg / une fois par jour
Première réduction de dose	20 mg une fois par jour	Deux comprimés de 10 mg / une fois par jour
Seconde réduction de dose	10 mg une fois par jour	Un comprimé de 10 mg / une fois par jour

Les modifications de dose recommandées pour Voranigo et la prise en charge des effets indésirables sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Modifications de dose recommandées pour Voranigo et prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ^a	Prise en charge et ajustements posologiques
Hépatotoxicité (Augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT) (voir rubrique 4.4)	Grade 1 Augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT > LSN jusqu'à 3 x LSN <i>sans</i> augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	Continuer Voranigo à la même dose. Surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade < 1.
	Grade 2 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 5 x LSN <i>sans</i> augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	<u>Première occurrence</u> : Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. • Si rétablissement dans les 28 jours, reprendre Voranigo à la même dose. • Si rétablissement après 28 jours, reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1). <u>Récurrence</u> : Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial, puis reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1).
	Grade 3 Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 à 20 x LSN <i>sans</i> augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN	<u>Première occurrence</u> : Interrompre Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. • Si rétablissement dans les 28 jours, reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1). • Si pas de rétablissement dans les 28 jours, arrêter définitivement Voranigo. <u>Récurrence</u> : Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
	Grade 2 ou 3 Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 à 20 x LSN <i>avec</i> augmentation concomitante du taux de bilirubine totale > 2 x LSN en l'absence d'explication alternative claire. ^b	Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
	Grade 4	Arrêter définitivement Voranigo et surveiller les taux d'enzymes hépatiques deux fois par

	Tout taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 x LSN	semaine jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial.
Autres effets indésirables	Grade 3	<u>Première occurrence</u> : Interrompre Voranigo jusqu'à retour à un grade ≤ 1 ou au niveau initial. Reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1). <u>Récurrence</u> : Arrêter définitivement Voranigo.
	Grade 4	Arrêter définitivement Voranigo.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure à la normale

^a Effets indésirables classés selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables de l'Institut National du Cancer (CTCAE du NCI) version 5.0.

^b Si une autre étiologie est identifiée, envisager de reprendre Voranigo à une dose réduite (voir tableau 1) après le retour à un grade 1 ou au niveau initial.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] > 40 mL/min/1,73 m²). La pharmacocinétique du vorasidenib et du métabolite AGI-69460 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un DFGe ≤ 40 mL/min/1,73 m² ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Le vorasidenib ne doit pas être administré aux patients présentant un DFGe ≤ 40 mL/min/1,73 m² ou nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). La pharmacocinétique du vorasidenib et d'AGI-69460 n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Le vorasidenib doit être administré avec précaution aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère et cette population de patients doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voranigo est destiné à un usage oral.

Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Les patients ne doivent pas manger au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de Voranigo (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau et ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés car aucune donnée n'est disponible pour confirmer que le médicament présente la même biodisponibilité lorsque les comprimés sont manipulés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité

Des élévations des taux d'enzymes hépatiques, y compris de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) > 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN), associées à une élévation du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN ont été rapportées chez des patients traités par vorasidenib (voir rubrique 4.8). Une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique ont été observées chez un patient traité par vorasidenib et une hépatite auto-immune a été observée chez un patient traité par vorasidenib.

Les taux d'enzymes hépatiques (incluant les taux d'ALAT, d'ASAT et de gamma-glutamyl transférase [GGT]) et les taux de bilirubine totale doivent être surveillés avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois pendant les 2 premières années de traitement, et si cliniquement indiqué par la suite. Envisager une surveillance hebdomadaire en cas d'élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT ≤ 3 fois la LSN. Interrompre provisoirement, réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité des anomalies des taux des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2).

Risque de cancérogénicité

Les résultats obtenus chez l'animal peuvent suggérer un risque cancérogène potentiel (notamment au niveau du foie, voir rubrique 5.3). Les études de cancérogénicité n'ont pas encore été menées et les données relatives à la sécurité clinique à long terme sont insuffisantes. Un risque de cancérogénicité ne peut donc être exclu chez l'Homme.

Femmes en âge de procréer / Contraception

Le vorasidenib pourrait avoir des effets néfastes sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Il est conseillé aux femmes qui envisagent de concevoir un enfant de demander des conseils en matière de procréation.

Le vorasidenib peut diminuer les concentrations de contraceptifs hormonaux et, par conséquent, il est recommandé d'utiliser de façon concomitante une méthode de contraception de type barrière pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Hommes

Les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux hommes de demander des conseils en matière de cryoconservation du sperme avant de débiter le traitement (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du vorasidenib n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Le vorasidenib doit être administré avec précaution aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante et cette population de patients doit être étroitement surveillée (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi du vorasidenib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale ($\text{DFGe} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Le vorasidenib ne doit pas être administré à ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lactose

Voranigo contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Selon les tests *in vitro*, le vorasidenib est un inducteur puissant par le biais de l'activation du récepteur du prégène X (PXR) et est susceptible d'affecter l'exposition plasmatique de médicaments administrés de manière concomitante et qui sont métabolisés ou transportés par des enzymes ou des transporteurs dont l'expression est médiée par le PXR.

Effet des autres médicaments sur le vorasidenib

Inhibiteurs puissants du CYP1A2

L'administration concomitante du vorasidenib et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (fluvoxamine et ciprofloxacine) est susceptible d'augmenter la concentration plasmatique du vorasidenib. La prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 doit être évitée et des traitements alternatifs qui ne soient pas des inhibiteurs puissants du CYP1A2 doivent être envisagés pendant le traitement par vorasidenib.

Dans une étude *in vivo* portant sur les interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de 20 mg de vorasidenib et d'un inhibiteur puissant du CYP1A2 (500 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pendant 14 jours) a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du vorasidenib de 29 % et de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps de 153 %.

Inducteurs modérés du CYP1A2

L'administration concomitante du vorasidenib et d'inducteurs modérés du CYP1A2 (phénytoïne et rifampicine) est susceptible de diminuer la concentration plasmatique du vorasidenib. Envisager des traitements alternatifs qui ne soient pas des inducteurs modérés du CYP1A2 pendant le traitement par vorasidenib.

Agents réduisant l'acidité gastrique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du vorasidenib après l'administration concomitante du vorasidenib avec l'oméprazole, un agent réduisant l'acidité gastrique.

Effet du vorasidenib sur d'autres médicaments

Substrats du cytochrome P450 (CYP) ayant une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante du vorasidenib avec des substrats des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (incluant, mais sans s'y limiter, l'amitriptyline, l'alfentanil, la carbamazépine, la ciclosporine, la dosulépine, l'évérolimus, le fentanyl, la fosphénytoïne, l'ifosfamide, l'imipramine, le phénobarbital, la phénytoïne, le pimozide, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus, le tamoxifène, la trimipramine, l'acide valproïque et la warfarine) est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. La prise concomitante de substrats de ces enzymes ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée chez les patients prenant du vorasidenib.

Substrats sensibles des enzymes CYP n'ayant pas une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante du vorasidenib avec des substrats sensibles des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP3A4 n'ayant pas une marge thérapeutique étroite (incluant, mais sans s'y limiter, le bupropion, la buspirone, le célécoxib, le darunavir, l'ibrutinib, le midazolam, le répaglinide, le saquinavir, le tipranavir et le triazolam) est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Envisager des traitements alternatifs qui ne soient pas des substrats sensibles de ces enzymes pendant le traitement par vorasidenib.

Interactions avec les transporteurs

In vitro, le vorasidenib est un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (voir rubrique 5.2).

Des précautions doivent être prises lors de l'administration du vorasidenib avec les substrats de la BCRP (incluant, mais sans s'y limiter, la rosuvastatine).

Contraceptifs hormonaux

Le vorasidenib est susceptible de diminuer les concentrations de contraceptifs hormonaux et, par conséquent, l'utilisation concomitante d'une méthode de contraception de type barrière est recommandée pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Un test de grossesse est recommandé chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par vorasidenib (voir rubrique 4.4).

Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement. L'effet du vorasidenib sur le métabolisme et l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique n'ayant pas été étudié, des méthodes de type barrière doivent être appliquées en tant que seconde méthode de contraception pour éviter une grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du vorasidenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement embryono-foetal (voir rubrique 5.3).

Le vorasidenib ne doit pas être administré pendant la grossesse ni aux femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer ou les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'est pas établi si le vorasidenib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et jusqu'à au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée concernant l'effet du vorasidenib sur la fertilité chez l'Homme. Des effets sur les organes reproducteurs ont été observés dans le cadre d'études de toxicité en administration répétée chez l'animal femelle ou mâle (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue. Il convient de conseiller aux patients et patientes qui envisagent de concevoir un enfant de demander des conseils en matière de procréation, et il est conseillé aux hommes de demander des conseils en matière de cryoconservation du sperme avant de débiter le traitement (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le vorasidenib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, incluant des anomalies biologiques, ont été une augmentation des taux d'ALAT (59,3 %), d'ASAT (45,5 %), de GGT (37,7 %), de la fatigue (36,5 %) et des diarrhées (24,6 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été une augmentation des taux d'ALAT (9,6 %), d'ASAT (4,2 %) et de GGT (3,0 %).

Des effets indésirables graves d'augmentation du taux d'ALAT sont survenus chez 0,6 % des patients ayant reçu Voranigo.

Un arrêt définitif du vorasidenib en raison d'une augmentation du taux d'ALAT de grade ≥ 3 a été rapporté chez 3,0 % des patients.

Des interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 18,6 % des patients traités par vorasidenib. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption de traitement ont été une augmentation des taux d'ALAT (14,4 %) et d'ASAT (6,0 %).

Des réductions de la dose du vorasidenib en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 9,6 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant nécessité une réduction de la dose a été une augmentation du taux d'ALAT (7,8 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par vorasidenib sont listés ci-dessous dans le tableau 3, par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent (entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare (entre $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par vorasidenib dans le cadre de l'étude INDIGO (étude AG881-C-004) (N = 167)

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Numération plaquettaire diminuée ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie
		Appétit diminué
		Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation vertigineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Douleur abdominale
		Reflux gastro-œsophagien
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase augmentée ^a
		Aspartate aminotransférase augmentée ^a
		Gamma-glutamyltransférase augmentée ^a
	Fréquent	Phosphatase alcaline augmentée ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue

^a Une anomalie biologique est définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une anomalie d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale, ou si la valeur initiale n'est pas connue.

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Dans l'étude AG881-C-004, sur les 167 patients traités par vorasidenib, 18,6 % ont présenté des élévations des taux d'ALAT > 3 fois la LSN et 8,4 % ont présenté des élévations des taux d'ASAT > 3 fois la LSN. Parmi ces patients, 1,2 % ont présenté des élévations concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et des taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN. Les augmentations des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine étaient transitoires et se sont améliorées ou résolues après une modification de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique ont été observées chez un patient traité par vorasidenib et une hépatite auto-immune a été observée chez un patient traité par vorasidenib (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une toxicité est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables associés au vorasidenib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir des soins de support appropriés (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage du vorasidenib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques ; autres agents antinéoplasiques
Code ATC : L01XM04

Mécanisme d'action

Le vorasidenib est un inhibiteur qui cible les formes mutées des enzymes IDH1 et IDH2. Chez les patients atteints d'un astrocytome ou d'un oligodendrogliome, les mutations IDH1 et IDH2 conduisent à une surproduction du métabolite oncogène, le 2-hydroxyglutarate (2-HG), entraînant une altération de la différenciation cellulaire contribuant à l'oncogenèse. L'inhibition des formes mutées des protéines IDH1 et IDH2 par le vorasidenib inhibe la production anormale du 2-HG, ce qui entraîne la différenciation des cellules malignes et une diminution de leur prolifération. Aucune étude préclinique visant à évaluer la capacité du vorasidenib à réduire la taille des tumeurs n'a été réalisée.

Effets pharmacodynamiques

Il a été observé qu'une dose thérapeutique quotidienne de vorasidenib diminuait les concentrations tumorales de 2-HG chez les patients atteints d'un gliome avec mutation IDH1 ou IDH2.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du vorasidenib ont été évaluées dans l'étude INDIGO, une étude de phase 3, randomisée (1:1), multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez 331 adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg. Les patients éligibles devaient présenter un astrocytome ou un oligodendrogliome de grade 2 tel que défini selon les critères de l'OMS de 2016 avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, avoir subi une intervention chirurgicale comme unique traitement, incluant une biopsie, une résection partielle ou une résection complète, et ne nécessitaient pas d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie dans l'immédiat, selon l'avis de l'investigateur. Les patients présentant une maladie ne prenant pas le contraste, mesurable et évaluable par IRM, confirmée par le comité d'évaluation indépendant en aveugle (BIRC), ont été inclus. Les patients présentant une maladie avec une prise de contraste confirmée de façon centralisée ont été autorisés à participer à l'étude à condition que le contraste soit minime, non nodulaire, non mesurable et qu'il n'ait pas changé entre les deux examens d'imagerie les plus récents. L'étude INDIGO a exclu les patients ayant précédemment reçu un traitement anticancéreux, notamment une chimiothérapie ou une radiothérapie. Le statut mutationnel IDH1 ou IDH2 a été déterminé de manière prospective à l'aide du test Oncomine Dx Target.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg de vorasidenib par voie orale une fois par jour ou un placebo apparié, jusqu'à la survenue d'une progression radiographique de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut 1p19q déterminé localement (délétion concomitante ou non) et de la taille initiale de la tumeur (diamètre ≥ 2 cm ou < 2 cm). Les patients randomisés pour recevoir le placebo ont été autorisés à passer au traitement par vorasidenib après progression de la maladie documentée par radiographie, sous réserve qu'ils ne nécessitaient pas d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie dans l'immédiat, selon l'avis de l'investigateur.

La mesure du critère principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP) radiographique, évaluée par le BIRC selon les critères modifiés de l'évaluation de la réponse en neuro-oncologie pour le gliome de bas grade (RANO-LGG) (progression radiographique uniquement).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. Parmi les 168 patients randomisés pour recevoir le vorasidenib, l'âge médian était de 41 ans (intervalle : 21 à 71 ans), 98,8 % d'entre eux étant âgés de 18 à 64 ans. Un seul enfant âgé de 16 ans a été randomisé pour recevoir le placebo, et aucun patient de moins de 18 ans n'a été

randomisé pour recevoir le vorasidenib. La majorité des patients étaient des hommes (60,1 %), 74,4 % étaient blancs, 3,0 % asiatiques, 1,2 % noirs, 1,2 % d'une autre origine, les origines n'ont pas été précisées chez 19,6 % d'entre eux, et 53,6 % présentaient un score de performance de Karnofsky (KPS) de 100, 45,8 % présentaient un score KPS compris entre 90 et 80 et 0,6 % présentaient un score KPS compris entre 70 et 60. La plupart des patients avaient déjà subi au moins une intervention chirurgicale pour leur gliome (75 %) et 25 % avaient déjà subi 2 interventions chirurgicales ou plus. Dans les deux groupes, 95 % des patients présentaient une mutation IDH1 R132 et 5 % une mutation IDH2 R172.

Les résultats d'efficacité pour la SSP sont résumés dans le tableau 4 et la figure 1.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude INDIGO (étude AG881-C-004)

Paramètre d'efficacité	Voranigo 40 mg une fois par jour (n = 168)	Placebo (n = 163)
Survie sans progression (SSP)		
Nombre d'évènements, n (%)		
Progression de la maladie	47 (28,0)	88 (54,0)
Décès	0	0
SSP médiane, mois (IC à 95 %) ^a	27,7 (17,0 ; NE)	11,1 (11,0 ; 13,7)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,39 (0,27 ; 0,56)	
Valeur p ^c	0.000000067	

Abréviations : IC = Intervalle de confiance ; NE = Non estimable

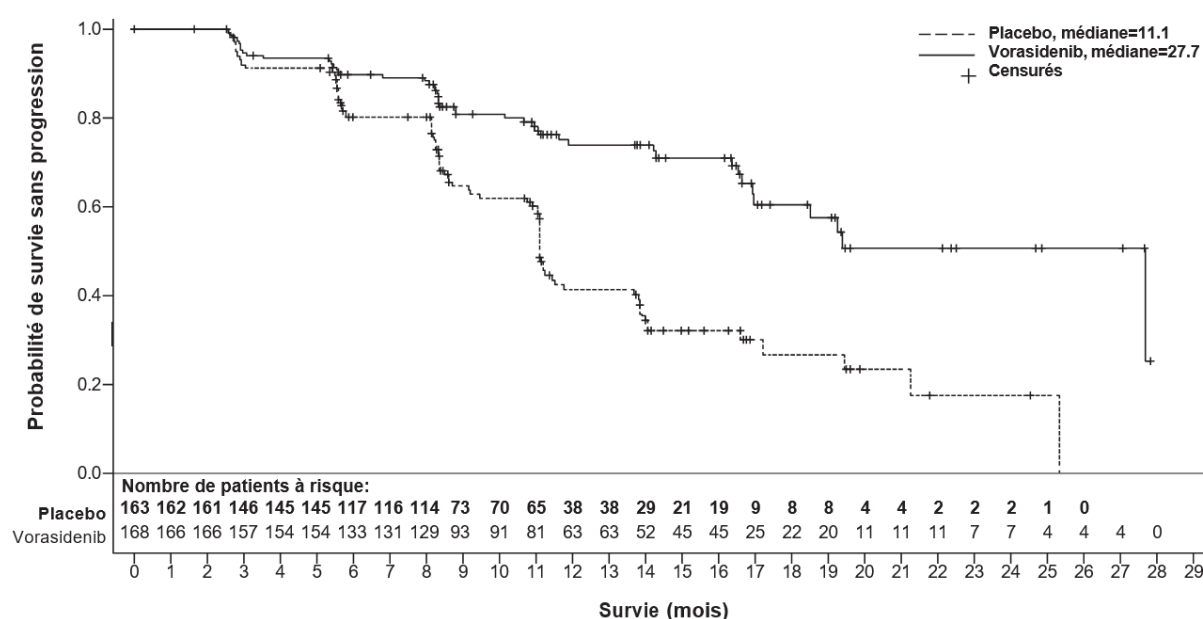
La population complète analysée incluait tous les patients ayant été randomisés.

^a L'intervalle de confiance à 95 % pour la médiane a été calculé à l'aide de la méthode de Brookmeyer et Crowley

^b Estimé à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox, ajusté en fonction des facteurs de stratification suivants : le statut 1p19q et la taille initiale de la tumeur.

^c Estimé à partir d'un test du log-rank stratifié unilatéral. La SSP a été évaluée à un niveau d'efficacité unilatéral α de 0,000359, sur la base d'une limite d'efficacité actualisée correspondant à la fraction d'information de 82 %.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression évaluée par le BIRC dans l'étude INDIGO



Une analyse actualisée de la SSP par le BIRC, réalisée pour 96 % (N = 158) des événements, a confirmé le bénéfice du vorasidenib par rapport au placebo (hazard ratio : 0,35 [IC 95 % : 0,25 ; 0,49]). À 24 mois, le taux de survie sans progression était de 59 % (IC à 95 % : 48,4 ; 67,8) dans le groupe vorasidenib et de 26 % (IC à 95 % : 17,9 ; 35,3) dans le groupe placebo. La SSP médiane n'était pas estimable (IC à 95 % : 22,1 ; NE) pour le groupe vorasidenib et était de 11,4 (IC à 95 % : 11,1 ; 13,9) mois pour le groupe placebo.

Population pédiatrique

Adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans

L'utilisation du vorasidenib chez des patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans présentant un astrocytome ou un oligodendrogliome avec mutation IDH1 ou IDH2 est étayée par des données pharmacocinétiques démontrant que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du vorasidenib a été caractérisée chez des patients atteints d'un gliome de bas grade avec mutation IDH1 ou IDH2 et chez des sujets sains. Le profil pharmacocinétique du vorasidenib est similaire chez le patient atteint d'un gliome de bas grade et chez le sujet sain.

Absorption

Après une dose orale unique de 40 mg, le temps médian écoulé jusqu'à l'atteinte de la C_{max} (T_{max}) du vorasidenib était de 2,0 heures, la moyenne géométrique de la C_{max} de 75,4 ng/ml (CV : 44 %) et la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC) de 2 860 hr*ng/ml (CV : 56 %). A l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la C_{max} de vorasidenib était de 133 ng/ml (CV : 73 %) et la moyenne géométrique de l'ASC de 1 988 hr*ng/ml (CV : 95 %). Chez la plupart des patients, un second pic de concentration plasmatique a été observé dans les 24 heures suivant l'administration du médicament, mais il était inférieur à la C_{max} observée dans les 2 heures suivant l'administration. Bien que la biodisponibilité absolue n'ait pas été directement déterminée, on estime que l'absorption du vorasidenib est modérée à élevée pour les comprimés pelliculés à 40 mg.

Les rapports d'accumulation étaient d'environ 3,8 pour la C_{max} et de 4,4 pour l'ASC. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient atteintes après 2 à 3 semaines à raison d'une prise quotidienne du traitement.

La C_{max} et l'ASC moyennes du vorasidenib étaient multipliées respectivement par 3,1 et 1,4 lorsque le vorasidenib était administré au cours d'un repas riche en graisses. L'administration du vorasidenib au cours d'un repas pauvre en graisses a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du vorasidenib de 2,3 et 1,4 fois, respectivement (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le vorasidenib a un volume de distribution apparent moyen de 3,930 l (CV : 40 %). Le volume de distribution du vorasidenib après une microdose de 0,1 mg administrée par voie IV est de 1,110 l. La fraction protéique plasmatique liée au vorasidenib et à l'AGI-69460 est respectivement de 97 % et 87 %. Le vorasidenib et l'AGI-69460 se lient tous les deux de manière préférentielle à l'albumine sérique plutôt qu'à la glycoprotéine acide alpha-1. Le rapport de concentration sang/plasma du vorasidenib est de 0,87, le rapport de concentration entre sang/plasma de l'AGI-69460 est de 1,38 et le rapport de concentration tumeur cérébrale/plasma du vorasidenib est de 1,6.

Biotransformation

Le vorasidenib est principalement métabolisé par le CYP1A2, les contributions des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5 étant négligeables ou mineures. Les voies

autres que celles des CYP peuvent contribuer jusqu'à 30 % de la clairance métabolique hépatique du vorasidenib.

L'AGI-69460 est un métabolite actif en aval du vorasidenib. Après une dose orale unique de 40 mg de vorasidenib, le $T_{\max}$ observé pour le métabolite AGI-69460 était de 336 heures, la moyenne géométrique observée de la $C_{\max}$ était de 3,32 ng/ml (CV : 55,6 %), et la moyenne géométrique de l' ASC_{0-t} était de 1 172 hr*ng/ml (CV : 61 %). À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la $C_{\min,ss}$ de l'AGI-69460 était de 111 ng/ml (CV : 58 %) et la moyenne géométrique de l' ASC_{0-4} au jour 1 du cycle 2 était de 190 hr*ng/ml (CV : 90 %).

Interactions

In vitro, le vorasidenib a un effet inducteur puissant sur les substrats sensibles du CYP3A4 et un effet inducteur modéré sur les substrats sensibles du CYP2B6 et du CYP2C19 (voir rubrique 4.5).

Les données obtenues *in vitro* indiquent que le vorasidenib est un inhibiteur de la BCRP. Le vorasidenib n'inhibe ni la glycoprotéine P (P-gp) ni le polypeptide hépatique de transport d'anions organiques (OATP)1B1. *In vitro*, l'AGI-69460 est un inhibiteur de la BCRP et d'OATP1B3.

Le vorasidenib n'est pas un substrat de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3.

Élimination

Environ 89 % de la dose radioactive de vorasidenib administrée, sous forme de poudre en gélule ayant une biodisponibilité absolue < 34%, a été récupérée en 44 jours, dont 85 % dans les selles et 4,5 % dans l'urine. La majeure partie de la radioactivité administrée retrouvée dans les selles correspondait à du vorasidenib sous forme inchangée (55 %), tandis qu'aucune trace de vorasidenib sous forme inchangée n'a été détectée dans les urines.

La demi-vie terminale moyenne du vorasidenib est de 238 heures (CV : 57 %), la demi-vie effective est de 63,2 heures (CV : 75 %) et la clairance apparente moyenne est de 14,0 L/h (CV : 56 %).

Linéarité/non linéarité

Après l'administration du Voranigo, la $C_{\max}$ et l'ASC du vorasidenib augmentent de façon proportionnelle entre 10 et 40 mg.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du vorasidenib chez les patients âgés jusqu'à 75 ans (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du vorasidenib chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFGe > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). La pharmacocinétique du vorasidenib chez les patients présentant un $DFGe \leq 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur les pharmacocinétiques du vorasidenib et de l'AGI-69460 chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations de vorasidenib total ou libre

(non lié) n'a été observée (des valeurs de $C_{\max}$ du vorasidenib similaires et une augmentation de 26,0 % de l' ASC_{0-1} du vorasidenib ont été observées, tandis qu'une diminution de l'exposition à l'AGI-69460 a été observée) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée après une dose unique de 20 mg de vorasidenib administrée par voie orale. Les pharmacocinétiques du vorasidenib et de l'AGI-69460 chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ne sont pas connues (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autre

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du vorasidenib en fonction de l'âge (de 16 à 75 ans), de la race, des origines ethniques et du poids corporel (de 43,5 à 168 kg). Il a été observé que l'exposition au vorasidenib était 1,6 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques ont montré que l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib. L'exposition au vorasidenib devrait être similaire chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les principales toxicités cibles identifiées lors des études de toxicité en administration répétée concernent le foie, le tractus gastro-intestinal, la peau, les reins, les muscles squelettiques, les organes reproducteurs et les glandes mammaires.

Le vorasidenib ne s'est pas révélé génotoxique lors du test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (Ames), du test *in vitro* des micronoyaux sur lymphocytes humains et du test *in vivo* des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de rat. Le test d'Ames, le test *in vitro* des micronoyaux sur lymphocytes humains, le test *in vivo* des micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de rat et le test de Comet n'ont pas révélé de génotoxicité de l'AGI-69460, son principal métabolite circulant.

Dans une étude de 13 semaines menée chez le singe, une hyperplasie des cellules de Kupffer, à une dose 8 fois supérieure à l'exposition clinique, a été observée lors de l'autopsie primaire et s'est aggravée après une période de récupération. De plus, les résultats des études de toxicité chez le rat suggèrent une perturbation hormonale. De tels résultats peuvent suggérer un risque cancérogène potentiel. Aucune étude de cancérogénicité n'a encore été menée avec le vorasidenib.

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal avec le vorasidenib. Des effets sur les organes reproducteurs ont été observés lors des études de toxicité en administration répétée de vorasidenib chez le rat. Les effets indésirables sur les organes reproducteurs femelles incluaient une atrophie des ovaires, de l'utérus, du col de l'utérus et du vagin, ainsi que des variations du cycle œstral. Chez le rat mâle, des effets ont été observés sur l'épididyme (débris cellulaires), la vésicule séminale/prostate (atrophie) et les testicules (poids, dégénérescence tubulaire). Ces résultats ont été observés à la plus faible dose testée de 5 mg/kg/jour au cours d'une étude de 13 semaines chez le rat, ce qui a entraîné un niveau d'exposition 26 fois supérieure à l'exposition chez l'Homme à une dose quotidienne de 50 mg.

Le vorasidenib a entraîné une toxicité embryo-fœtale chez la rate et la lapine gravides (incidence plus élevée de résorptions, retards d'ossification, malformations viscérales des reins et des testicules chez le rat). Ces effets sont survenus à des doses plus élevées que la dose thérapeutique quotidienne administrée aux patients. Les rapports d'exposition à la dose NOAEL pour le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin sont respectivement compris entre 8,0 et 28,5 et entre 1,1 et 4,9, aux jours 6 et 17 de gestation chez la rate et 6 et 19 chez la lapine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)

Croscarmellose sodique

Cellulose microcristalline silicifiée (contient de la cellulose microcristalline et de la silice colloïdale anhydre)

Stéarate de magnésium (E470b)

Laurylsulfate de sodium (E487)

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Lactose monohydraté

Macrogol (E1521)

Encre d'impression

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol (E1520)

Hypromellose (E464)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en PEHD avec une fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP) et un opercule thermoscellé par induction en polyéthylène (PE) contenant trois dessicants à base de gel de silice dans des boîtes en PEHD. Flacon de 30 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas avaler le dessicant à base de gel de silice contenu dans le flacon de comprimés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé
vorasidenib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer de manière appropriée les médicaments non utilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1912/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé
vorasidenib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer de manière appropriée les médicaments non utilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Les Laboratoires Servier

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1912/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé
vorasidenib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer de manière appropriée les médicaments non utilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1912/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé
vorasidenib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer de manière appropriée les médicaments non utilisés.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Les Laboratoires Servier

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1912/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Voranigo 10 mg, comprimé pelliculé

Voranigo 40 mg, comprimé pelliculé

vorasidenib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Voranigo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voranigo
3. Comment prendre Voranigo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Voranigo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Voranigo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Voranigo et comment agit-il ?

Voranigo est un médicament anticancéreux qui contient le principe actif vorasidenib.

Il est utilisé comme traitement pour les cancers du cerveau appelés astrocytome ou oligodendrogliome chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, dont le seul traitement a été une intervention chirurgicale et qui ne nécessitent pas d'autres traitements tels qu'une radiothérapie ou une chimiothérapie dans l'immédiat.

Ce médicament est utilisé uniquement lorsque les cellules cancéreuses présentent des modifications (mutations) au niveau des gènes qui fabriquent les protéines appelées IDH1 et IDH2. Le médecin fera réaliser un test afin de vérifier si les cellules portent cette mutation avant de débiter le traitement. Les protéines IDH1 et IDH2 jouent un rôle important dans la production d'énergie nécessaire aux cellules et, lorsque le gène IDH1 ou IDH2 est muté, ces protéines sont modifiées et ne fonctionnent pas correctement. Cela entraîne des modifications dans les cellules pouvant conduire au développement d'un cancer.

Le principe actif de Voranigo, le vorasidenib, bloque les protéines IDH1 et IDH2 anormales. Chez les patients atteints de cancers du cerveau de type astrocytome ou oligodendrogliome, ces protéines ne fonctionnent pas correctement, ce qui entraîne la surproduction d'une substance appelée 2-hydroxyglutarate (2-HG), qui joue un rôle dans le processus de transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. En bloquant ces protéines, le vorasidenib empêche la production anormale du 2-HG, ce qui aide à ralentir ou à arrêter la croissance du cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voranigo

Ne prenez jamais Voranigo

- si vous êtes allergique au vorasidenib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Voranigo :

- si vous présentez des problèmes rénaux
- si vous présentez des problèmes hépatiques

Surveillance de la fonction hépatique

Voranigo peut affecter le fonctionnement de votre foie. Votre médecin fera réaliser des analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie avant de débiter le traitement par Voranigo, et comme nécessaire pendant le traitement. Si besoin, votre médecin pourra réduire votre dose ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des signes et symptômes pouvant être liés aux problèmes hépatiques suivants :

- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère)
- urine de couleur foncée (de la même couleur que le thé)
- perte d'appétit
- douleur du côté supérieur droit de l'estomac
- sensation de faiblesse ou de grande fatigue

Grossesse et contraception

Ce médicament peut avoir des effets néfastes sur le bébé pendant la grossesse. Les femmes susceptibles de débiter une grossesse doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes qui reçoivent Voranigo doivent également utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement s'ils ont une partenaire susceptible de débiter une grossesse (voir « Contraception chez la femme et l'homme »).

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 12 ans. Il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Voranigo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Voranigo peut affecter l'effet d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent affecter l'effet de Voranigo.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants parmi ceux listés ci-dessous.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Voranigo en augmentant la quantité de Voranigo dans le sang :

- **ciprofloxacine** (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
- **fluvoxamine** (utilisée pour traiter la dépression)

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Voranigo en diminuant la quantité de Voranigo dans le sang :

- **rifampicine** (utilisée pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections)
- **phénytoïne** (utilisée pour traiter l'épilepsie)

Voranigo peut réduire l'efficacité des médicaments suivants en diminuant la quantité de ces médicaments dans le sang :

- **alfentanil** (utilisé pour l'anesthésie lors d'une intervention chirurgicale)
- **carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne** (utilisée pour traiter les crises d'épilepsie)
- **ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus** (médicaments utilisés après une greffe d'organe pour aider à contrôler la réponse immunitaire de l'organisme)
- **fentanyl** (utilisé en cas de douleur sévère)
- **pimozide** (utilisé pour traiter les troubles psychiques ou émotionnels)
- **quinidine** (utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque)
- **ibrutinib, ifosfamide, tamoxifène** (utilisés pour traiter certains cancers)
- **buspirone** (utilisé pour traiter les troubles du système nerveux et/ou soulager l'anxiété)
- **darunavir, saquinavir, tipranavir** (médicaments utilisés pour traiter une infection par le VIH)
- **midazolam, triazolam** (utilisés pour vous aider à dormir et/ou soulager l'anxiété)
- **amitriptyline, dosulépine, imipramine, trimipramine** (utilisées pour traiter la dépression)
- **bupropion** (utilisé pour vous aider à arrêter de fumer)
- **célécoxib** (utilisé pour traiter l'arthrite)
- **répaglinide** (utilisé pour traiter le diabète)
- **rosuvastatine** (utilisée pour réduire le cholestérol sanguin)
- **acide valproïque** (utilisé pour traiter l'épilepsie)
- **warfarine** (utilisée pour traiter les caillots sanguins)
- **contraceptifs hormonaux** (médicaments utilisés pour prévenir une grossesse, tels que des pilules contraceptives). Voir la rubrique « Contraception chez la femme et l'homme » ci-dessous.

D'autres médicaments que ceux listés ci-dessus pourraient interagir avec Voranigo. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Grossesse

Voranigo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il pourrait avoir des effets néfastes sur le bébé à naître. Si vous êtes une femme susceptible d'avoir des enfants, votre médecin doit vous faire réaliser un test de grossesse avant que vous ne débutiez le traitement.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous débutez une grossesse pendant votre traitement par Voranigo.

Contraception chez la femme et l'homme

Voranigo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il pourrait avoir des effets néfastes sur le bébé à naître. Les femmes pouvant débuter une grossesse ou les hommes ayant des partenaires pouvant débuter une grossesse doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Voranigo et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement. Voranigo peut altérer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (tels que pilules contraceptives, patchs ou implants contraceptifs). Si vous ou votre partenaire utilisez un contraceptif hormonal, vous devez également utiliser une méthode de type barrière (tels que préservatifs ou diaphragme) pour éviter une grossesse.

Parlez avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux, à vous et votre partenaire.

Allaitement

On ne sait pas si Voranigo passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant le traitement par Voranigo et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Voranigo peut affecter votre capacité à avoir un bébé. Demandez conseil à votre médecin avant de l'utiliser.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Voranigo ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Voranigo contient du lactose

Ce médicament contient du lactose (présent dans le lait ou les produits laitiers). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Voranigo contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Voranigo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents (12 ans et plus) est de :

- pour les patients ayant un poids corporel de 40 kg et plus, prendre **40 mg (un comprimé de 40 mg)** une fois par jour.
- les patients ayant un poids corporel de moins de 40 kg ne doivent pas prendre Voranigo.

Si vous présentez certains effets indésirables pendant votre traitement par Voranigo (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »), votre médecin pourra réduire votre dose ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre Voranigo sans en avoir discuté au préalable avec votre médecin.

Comment et quand prendre Voranigo

- Prendre Voranigo par voie orale une fois par jour. Essayez de prendre le médicament à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau. Ne coupez pas, n'écrasez pas et ne mâchez pas le comprimé ; vous pourriez ne pas recevoir la dose complète dont vous avez besoin si vous n'avalez pas le comprimé entier.
- Ne mangez pas de nourriture pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise du comprimé.
- Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure prévue.

N'avalez pas le sachet de dessicant présent dans le flacon.

Si vous avez pris plus de Voranigo que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement trop de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux en urgence.

Si vous oubliez de prendre Voranigo

Assurez-vous de ne pas oublier une dose de Voranigo. Si vous oubliez une dose et vous en apercevez moins de 6 heures après l'heure habituelle, prenez-la immédiatement, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue. Si vous oubliez une dose et vous en apercevez plus de 6 heures après l'heure habituelle, vous devez sauter la dose et attendre l'heure prévue pour prendre la dose suivante.

Si vous arrêtez de prendre Voranigo

N'arrêtez pas de prendre Voranigo à moins que votre médecin ne vous le demande. Il est important de prendre Voranigo chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Effets indésirables graves

Si vous présentez un effet indésirable grave, arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourrait réduire votre dose, interrompre le traitement ou l'arrêter complètement.

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques mesurée par des analyses de sang (voir rubrique 2, Surveillance de la fonction hépatique)

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Douleur abdominal (mal de ventre)
- Diarrhée
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines, composants permettant au sang de coaguler, mesurées par des analyses de sang pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses (bleus)
- Fatigue
- Vertiges (étourdissements)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Diminution de l'appétit
- Faible taux de phosphate mesuré par des analyses de sang (hypophosphatémie) pouvant entraîner une confusion ou une faiblesse musculaire
- Difficulté à respirer
- Maladie caractérisée par une remontée d'acide gastrique dans l'œsophage

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette

notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Voranigo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et de la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Voranigo

Le principe actif est le vorasidenib.

- Voranigo 10 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté).
- Voranigo 40 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de vorasidenib (sous forme d'acide hémicitrique, hémihydraté)

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, cellulose microcristalline silicifiée, stéarate de magnésium (E470b) et laurylsulfate de sodium (E487)
 - Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté et macrogol (E1521)
 - Encre d'impression : oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et hypromellose (E464)
- Voir rubrique 2 « Voranigo contient du lactose » et « Voranigo contient du sodium ».

Comment se présente Voranigo et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé de 10 mg

- Comprimé blanc à blanc cassé, rond, portant l'inscription « 10 » sur une face.

Comprimé pelliculé de 40 mg

- Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, portant l'inscription « 40 » sur une face.

Voranigo est conditionné dans un flacon en plastique avec fermeture de sécurité enfant, contenant 30 comprimés pelliculés et 3 boîtes de dessicant. Les flacons sont emballés dans une boîte en carton. Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.