

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,60 mg laktoze u obliku laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,39 mg laktoze u obliku laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete

Bijele do bjelkaste, okrugle tablete promjera 6 mm, s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete

Bijele do bjelkaste, ovalne tablete duljine 14,8 mm i širine 6,3 mm, s utisnutom oznakom „40“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Voranigo je u monoterapiji indiciran za liječenje astrocitoma ili oligodendroglioma gradusa 2 koji uglavnom ne pokazuju postkontrastnu imbibiciju i koji su pozitivni na mutaciju R132 u genu *IDH1* ili mutaciju R172 u genu *IDH2* u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su prethodno podvrgnuti samo kirurškoj intervenciji i kod kojih ne postoji neposredna potreba za radioterapijom ili kemoterapijom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Prije uvođenja lijeka Voranigo bolesnicima se odgovarajućim dijagnostičkim testom mora potvrditi prisutnost mutacije R132 u genu za izocitrat dehidrogenazu-1 (IDH1) ili mutacije R172 u genu za izocitrat dehidrogenazu-2 (IDH2). Prisutnost tih mutacija treba ocijeniti *in vitro* dijagnostičkim testom s oznakom CE koji je namijenjen za tu svrhu. Ako takav test nije dostupan, prisutnost mutacije R132 u genu *IDH1* ili mutacije R172 u genu *IDH2* treba procijeniti nekim drugim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Voranigo u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina iznosi 40 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine od najmanje 40 kg. Ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg zbog nedostatka kliničkih podataka u toj populaciji.

Liječenje treba nastaviti sve dok je primjetna klinička korist ili dok ga bolesnik više ne bude mogao podnositi.

Propuštene ili odgođene doze

Ako bolesnik propusti dozu ili je ne uzme u uobičajeno vrijeme, treba je uzeti što je prije moguće unutar 6 sati od propuštanja doze. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik propusti dozu, a od uobičajenog vremena primjene prošlo je više od 6 sati, treba preskočiti propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povрати dozu, ne smije uzeti zamjenske tablete. Tablete treba uzeti sljedećeg dana prema uobičajenom rasporedu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije primjene i praćenje

Kompletnu krvnu sliku i vrijednosti biokemijskih parametara u krvi, uključujući jetrene enzime, potrebno je odrediti prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, zatim jednom mjesečno tijekom prve 2 godine liječenja, a potom kako je klinički indicirano. Neki će bolesnici možda zahtijevati češće i kontinuirano praćenje (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze u slučaju nuspojava

Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka. Preporučene razine smanjenja doze navedene su u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučene razine smanjenja doze

Razina doze	Doza i raspored primjene	Broj i jačina tableta
Početna doza	40 mg jedanput na dan	Jedna tableta od 40 mg jedanput na dan
Prvo smanjenje doze	20 mg jedanput na dan	Dvije tablete od 10 mg jedanput na dan
Drugo smanjenje doze	10 mg jedanput na dan	Jedna tableta od 10 mg jedanput na dan

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Voranigo u slučaju nuspojava i njihovo zbrinjavanje navedene su u Tablici 2.

Tablica 2: Preporuke za prilagodbu doze lijeka Voranigo u slučaju nuspojava i njihovo zbrinjavanje

Nuspojava	Težina ^a	Zbrinjavanje i prilagodbe doze
Hepatotoksičnost (povišene vrijednosti ALT-a ili AST-a) (vidjeti dio 4.4)	1. stupanj Povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a > GGN do 3 x GGN <i>bez istodobnog povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN</i>	Nastaviti liječenje lijekom Voranigo u istoj dozi. Pratiti vrijednosti jetrenih enzima jedanput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do < 1. stupnja.
	2. stupanj ALT ili AST > 3 do 5 x GGN <i>bez istodobnog povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN</i>	<u>Prvi nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine. - Oporavak za ≤ 28 dana: nastaviti liječenje lijekom Voranigo u istoj dozi. - Oporavak za > 28 dana: nastaviti liječenje lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1). <u>Ponovni nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti liječenje lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1).
	3. stupanj ALT ili AST > 5 do 20 x GGN <i>bez istodobnog povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN</i>	<u>Prvi nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine. - Oporavak za ≤ 28 dana: nastaviti liječenje lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1). - Bez oporavka za ≤ 28 dana: trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo. <u>Ponovni nastup:</u> Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine.
	2. ili 3. stupanj Bilo koja vrijednost ALT-a ili AST-a > 3 do 20 x GGN <i>uz istodobno povišenje vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 x GGN za koje ne postoji neko drugo jasno objašnjenje^b</i>	Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine.
	4. stupanj Bilo koja vrijednost ALT-a ili AST-a > 20 x GGN	Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo i pratiti vrijednosti jetrenih enzima dvaput tjedno dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine.
	3. stupanj	<u>Prvi nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka Voranigo dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine. Nastaviti liječenje lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1). <u>Ponovni nastup:</u> Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo.
Druge nuspojave	3. stupanj	<u>Prvi nastup:</u> Odgoditi primjenu lijeka Voranigo dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine. Nastaviti liječenje lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1). <u>Ponovni nastup:</u> Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo.

	4. stupanj	Trajno obustaviti liječenje lijekom Voranigo.
--	------------	---

Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale

^a Stupanj težine nuspojava određen na temelju verzije 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

^b Ako se utvrdi neka druga etiologija, treba razmotriti nastavak liječenja lijekom Voranigo u smanjenoj dozi (vidjeti Tablicu 1) nakon što se nuspojava ublaži do 1. stupnja ili početne razine.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetika vorasideniba i njegova metabolita AGI-69460 nisu se ispitivale u bolesnika s vrijednošću eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² ili oštećenjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu. Vorasidenib se ne smije primjenjivati u bolesnika kojima je eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² ili kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati početnu dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Farmakokinetika vorasideniba i AGI-69460 nisu se ispitivale u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Vorasidenib se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije i ova populacija bolesnika se mora pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni klinički podaci u djece u dobi od 12 do < 18 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Voranigo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se uzimaju jedanput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme. Bolesnici ne smiju ništa jesti najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja lijeka Voranigo (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s čašom vode i ne smiju se lomiti, drobiti ni žvakati jer nisu dostupni podaci koji bi potvrdili sličnu bioraspoloživost lijeka nakon takvog postupanja s tabletama.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hepatotoksičnost

U bolesnika liječenih vorasidenibom prijavljena su povišenja vrijednosti jetrenih enzima, uključujući alanin aminotransferazu (ALT) i aspartat aminotransferazu (AST), > 3 puta iznad gornje granice normale (GGN), uz porast vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 puta iznad GGN-a (vidjeti dio 4.8). U

jednog bolesnika liječenog vorasidenibom opaženi su zatajivanje i nekroza jetre, a u jednoga autoimuni hepatitis.

Vrijednosti jetrenih enzima (uključujući ALT, AST i gama-glutamyltransferazu [GGT]) i ukupnog bilirubina potrebno je odrediti prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prva 2 mjeseca liječenja, zatim jednom mjesečno tijekom prve 2 godine liječenja, a potom kako je klinički indicirano. U slučaju povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a $\leq 3 \times \text{GGN}$ treba razmotriti njihovo tjedno praćenje. Ovisno o težini odstupanja vrijednosti jetrenih enzima potrebno je odgoditi primjenu lijeka, smanjiti dozu ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Rizik od kancerogenosti

Nalazi iz ispitivanja na životinjama mogli bi ukazivati na potencijalan rizik od kancerogenosti (ponajprije u jetri, vidjeti dio 5.3). Ispitivanja kancerogenosti još nisu provedena, a klinički podaci o dugoročnoj sigurnosti su nedostadni. Stoga se ne može isključiti rizik od kancerogenosti u ljudi.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Vorasidenib bi mogao naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. U žena reproduktivne dobi preporučuje se testiranje na trudnoću prije početka liječenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Žene koje planiraju trudnoću treba uputiti na savjetovanje o reprodukciji.

Budući da vorasidenib može smanjiti koncentracije hormonskih kontraceptiva, preporučuje se uz njih koristiti i mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Muški bolesnici

Muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Muškarci trebaju prije početka liječenja potražiti savjet o zamrzavanju sperme (vidjeti dio 4.6).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost vorasideniba nisu utvrđene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C). Vorasidenib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s već postojećim teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C) i ovu populaciju bolesnika treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika i sigurnost vorasideniba nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ili kojima je potrebna dijaliza. Vorasidenib se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Laktoza

Voranigo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju pokusa *in vitro*, vorasidenib je snažan induktor koji svoj učinak ostvaruje aktivacijom receptora pregnana X (PXR) i može utjecati na plazmatsku izloženost istodobno primijenjenim lijekovima koje metaboliziraju ili prenose enzimi ili prijenosnici u čijoj ekspresiji posreduje PXR.

Učinak drugih lijekova na vorasidenib

Snažni inhibitori CYP1A2

Istodobna primjena vorasideniba i snažnih inhibitora CYP1A2 (fluvoksamina i ciprofloksacina) može povećati plazmatsku koncentraciju vorasideniba. Tijekom liječenja vorasidenibom treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP1A2 i razmotriti neke druge lijekove koji nisu snažni inhibitori CYP1A2.

U ispitivanju interakcija s drugim lijekovima *in vivo* istodobna primjena 20 mg vorasideniba i snažnog inhibitora CYP1A2 (500 mg ciprofloksacina dvaput na dan tijekom 14 dana) povećala je maksimalnu plazmatsku koncentraciju vorasideniba (C_{max}) za 29%, a njegovu površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije kroz vrijeme (AUC) za 153%.

Umjereni induktori CYP1A2

Istodobna primjena vorasideniba i umjerenih induktora CYP1A2 (fenitoina i rifampicina) može smanjiti plazmatsku koncentraciju vorasideniba. Tijekom liječenja vorasidenibom treba razmotriti primjenu nekih drugih lijekova koji nisu umjereni induktori CYP1A2.

Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vorasideniba nakon njegove istodobne primjene s omeprazolom, lijekom koji smanjuje količinu želučane kiseline.

Učinak vorasideniba na druge lijekove

Supstrati citokroma P450 (CYP) s uskim terapijskim indeksom

Istodobna primjena vorasideniba i supstrata CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4 s uskim terapijskim indeksom (uključujući, između ostaloga, amitriptilin, alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, dosulepin, everolimus, fentanil, fosfenitoin, ifosfamid, imipramin, fenobarbital, fenitoin, pimoziđ, kinidin, sirolimus, takrolimus, tamoksifen, trimipramin, valproatnu kiselinu i varfarin) može smanjiti plazmatske koncentracije tih lijekova. U bolesnika koji uzimaju vorasidenib treba izbjegavati istodobnu primjenu supstrata navedenih enzima koji imaju uzak terapijski indeks.

Osjetljivi supstrati CYP enzima koji nemaju uzak terapijski indeks

Istodobna primjena vorasideniba i osjetljivih supstrata CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4 koji nemaju uzak terapijski indeks (uključujući, između ostaloga, bupropion, buspiron, celekoksib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, sakvinavir, tipranavir i triazolam) može smanjiti plazmatske koncentracije tih lijekova. Tijekom liječenja vorasidenibom treba razmotriti primjenu nekih drugih lijekova koji nisu osjetljivi supstrati navedenih enzima.

Interakcije s prijenosnicima

Vorasidenib je inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kad se vorasidenib primjenjuje istodobno sa supstratima BCRP-a (uključujući, između ostaloga, rosuvastatin).

Budući da vorasidenib može smanjiti koncentracije hormonskih kontraceptiva, preporučuje se uz njih koristiti i mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

U žena reproduktivne dobi preporučuje se testiranje na trudnoću prije početka liječenja vorasidenibom (vidjeti dio 4.4).

Žene reproduktivne dobi i muškarci koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze. Budući da se nije ispitivao učinak vorasideniba na metabolizam i djelotvornost sistemskih hormonskih kontraceptiva, uz njih treba koristiti i dodatne mehaničke metode kontracepcije radi sprječavanja trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su dostupni ograničeni podaci o primjeni vorasideniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke na embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Vorasidenib se ne smije primjenjivati u trudnica ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene reproduktivne dobi i muškarce koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba upozoriti na moguće rizike za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se vorasidenib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku vorasideniba na plodnost ljudi. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na životinjama opaženi su učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih učinaka nije poznat. Bolesnice i bolesnike koji planiraju začeti dijete treba uputiti na savjetovanje o reprodukciji, a muškarci trebaju prije početka liječenja potražiti savjet o zamrzavanju sperme (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vorasidenib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave, uključujući odstupanja u laboratorijskim nalazima, bile su povišene vrijednosti ALT-a (59,3%), povišene vrijednosti AST-a (45,5%), povišene vrijednosti GGT-a (37,7%), umor (36,5%) i proljev (24,6%).

Najčešće nuspojave ≥ 3 . stupnja bile su povišene vrijednosti ALT-a (9,6%), povišene vrijednosti AST-a (4,2%) i povišene vrijednosti GGT-a (3,0%).

Povišene vrijednosti ALT-a kao ozbiljne nuspojave javile su se u 0,6% bolesnika koji su primali Voranigo.

Liječenje vorasidenibom zbog povišenih vrijednosti ALT-a ≥ 3 . stupnja trajno je obustavljeno u 3,0% bolesnika.

Liječenje je privremeno prekinuto zbog nuspojava u 18,6% bolesnika koji su primali vorasidenib. Najčešće nuspojave koje su zahtijevale privremeni prekid liječenja bile su povišene vrijednosti ALT-a (14,4%) i povišene vrijednosti AST-a (6,0%).

Doza vorasideniba smanjena je zbog nuspojava u 9,6% bolesnika. Najčešća nuspojava koja je zahtijevala smanjenje doze bila je povišenje vrijednosti ALT-a (7,8%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih vorasidenibom navedene su u Tablici 3 u nastavku, a prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave lijeka prijavljene u bolesnika koji su primali vorasidenib u ispitivanju INDIGO (ispitivanje AG881-C-004) (N=167)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	smanjen broj trombocita ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hiperglikemija
		smanjen apetit
		hipofosfatemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev
		bol u abdomenu
	često	gastroezofagealna refluksna bolest
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^a
		povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^a
		povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze ^a
	često	povišene vrijednosti alkalne fosfataze ^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor

^a Odstupanja u laboratorijskim nalazima definiraju se kao novonastala odstupanja, pogoršanja za najmanje jedan stupanj u odnosu na početnu vrijednost ili ako je nepoznata početna vrijednost.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Od 167 bolesnika liječenih vorasidenibom u ispitivanju AG881-C-004 njih 18,6% imalo je povišene vrijednosti ALT-a $> 3 \times \text{GGN}$, a njih 8,4% povišene vrijednosti AST-a $> 3 \times \text{GGN}$. Među tim je bolesnicima njih 1,2% imalo istodobno povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a $> 3 \times \text{GGN}$ i vrijednosti

ukupnog bilirubina $> 2 \times$ GGN. Povišenja vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina bila su prolazna te su se poboljšala ili povukla uz prilagodbu doze ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U jednog su bolesnika liječenog vorasidenibom opaženi zatajivanje i nekroza jetre, a u jednoga autoimuni hepatitis (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja toksičnost će se vjerojatno manifestirati kao pogoršanje nuspojava povezanih s vorasidenibom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pomno nadzirati i pružiti im odgovarajuću potpurnu skrb (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Nema specifičnog protulijeka za predoziranje vorasidenibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici; ostali antineoplastici; ATK oznaka: L01XM04

Mehanizam djelovanja

Vorasidenib je inhibitor koji ciljano djeluje na mutirane enzime IDH1 i IDH2. U bolesnika s astrocitomom ili oligodendrogliomom mutacije gena za IDH1 i IDH2 uzrokuju prekomjernu proizvodnju onkogenog metabolita 2-hidroksiglutarata (2-HG), koja narušava staničnu diferencijaciju i tako pospješuje onkogenezu. Inhibicija mutiranih proteina IDH1 i IDH2 vorasidenibom blokira abnormalnu proizvodnju 2-HG-a, što dovodi do diferencijacije zloćudnih stanica i smanjenja njihove proliferacije. Nisu provedena neklinička ispitivanja kojima bi se ocijenila sposobnost vorasideniba da smanji veličinu tumora.

Farmakodinamički učinci

Kod primjene terapijske dnevne doze vorasideniba opaženo je smanjenje tumorskih koncentracija 2-HG-a u ispitanika s gliomom s mutacijama gena *IDH1* ili *IDH2*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vorasideniba ocjenjivale su se u randomiziranom (1:1), multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 pod nazivom INDIGO, koje je obuhvatilo 331 odraslog bolesnika i adolescenta u dobi od ≥ 12 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg. Bolesnici pogodni za uključivanje u ispitivanje morali su imati astrocitom ili oligodendrogliom gradusa 2 prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2016. pozitivan na mutaciju R132 u genu *IDH1* ili mutaciju R172 u genu *IDH2*, prethodno su bili liječeni samo kirurškim zahvatom, uključujući biopsiju, nepotpunu resekciju ili potpunu resekciju, te nisu imali potrebu za trenutnom kemoterapijom ili radioterapijom prema ocjeni ispitivača. U ispitivanje su uključeni bolesnici koji su prema nalazima oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) imali mjerljivu bolest pogodnu za ocjenu koja nije pokazivala postkontrastnu imbibiciju prema potvrdi zaslijepljenog neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *blinded independent review committee*, BIRC). Bolesnici čija je bolest prema ocjeni središnjeg povjerenstva pokazivala postkontrastnu imbibiciju mogli su sudjelovati u ispitivanju pod uvjetom da je ta imbibicija bila minimalna, nenodularna, nemjerljiva i nepromijenjena na posljednje 2 snimke. U ispitivanju INDIGO nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su

prethodno primili terapiju za rak, uključujući kemoterapiju ili radioterapiju. Status mutacije gena *IDH1* i *IDH2* utvrđen je prospektivno ciljanim dijagnostičkim testom Oncomine Dx Target Test.

Bolesnici su bili randomizirani za primanje vorasideniba u peroralnoj dozi od 40 mg jedanput na dan ili identične formulacije placeba do radiografske progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema lokalno utvrđenom statusu kodelecije 1p/19q (da ili ne) te početnoj veličini tumora (promjer ≥ 2 cm ili < 2 cm). Bolesnici randomizirani za primanje placeba mogli su prijeći na liječenje vorasidenibom nakon dokumentirane radiografske progresije bolesti, pod uvjetom da nisu imali potrebu za trenutnom kemoterapijom ili radioterapijom prema ocjeni ispitivača.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez radiografske progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni BIRC-a u skladu s modificiranim kriterijima za procjenu odgovora u neuroonkologiji koji se odnose na gliome niskog gradusa (engl. *response assessment in neuro-oncology for low grade glioma*, RANO-LGG) (samo radiografska progresija).

Liječene su skupine bile ujednačene s obzirom na demografske značajke i značajke bolesti. Među 168 bolesnika randomiziranih za primanje vorasideniba medijan dobi iznosio je 41 godinu (raspon: 21 - 71 godina), pri čemu je njih 98,8% imalo 18 - 64 godine. Samo je jedan pedijatrijski bolesnik u dobi od 16 godina bio randomiziran za primanje placeba, a nijedan bolesnik mlađi od 18 godina nije bio randomiziran za primanje vorasideniba. Većina je bolesnika bila muškog spola (60,1%), 74,4% njih bili su bijelci, 3,0% Azijci, 1,2% crnci, 1,2% pripadnici drugih rasa, a za njih 19,6% rasa nije prijavljena; 53,6% bolesnika imalo je funkcionalni status prema Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) 100, njih 45,8% imalo je KPS 90 - 80, a njih 0,6% KPS 70 - 60. Većina bolesnika prethodno je podvrgnuta najmanje 1 kirurškom zahvatu zbog glioma (75%), a njih 25% imalo je ≥ 2 prethodna zahvata. U objema je skupinama 95% bolesnika imalo mutaciju R132 u genu *IDH1*, a njih 5% mutaciju R172 u genu *IDH2*.

Rezultati za PFS kao mjerilo djelotvornosti sažeto su prikazani u Tablici 4 i na Slici 1.

Tablica 4: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju INDIGO (ispitivanje AG881-C-004)

Parametar djelotvornosti	Voranigo 40 mg na dan (n=168)	Placebo (n=163)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Broj događaja, n (%)		
Progresija bolesti	47 (28,0)	88 (54,0)
Smrt	0	0
Medijan PFS-a, mjeseci (95% CI)^a	27,7 (17,0; NP)	11,1 (11,0; 13,7)
Omjer hazarda (95% CI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-vrijednost^c	0,000000067	

Kratice: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti

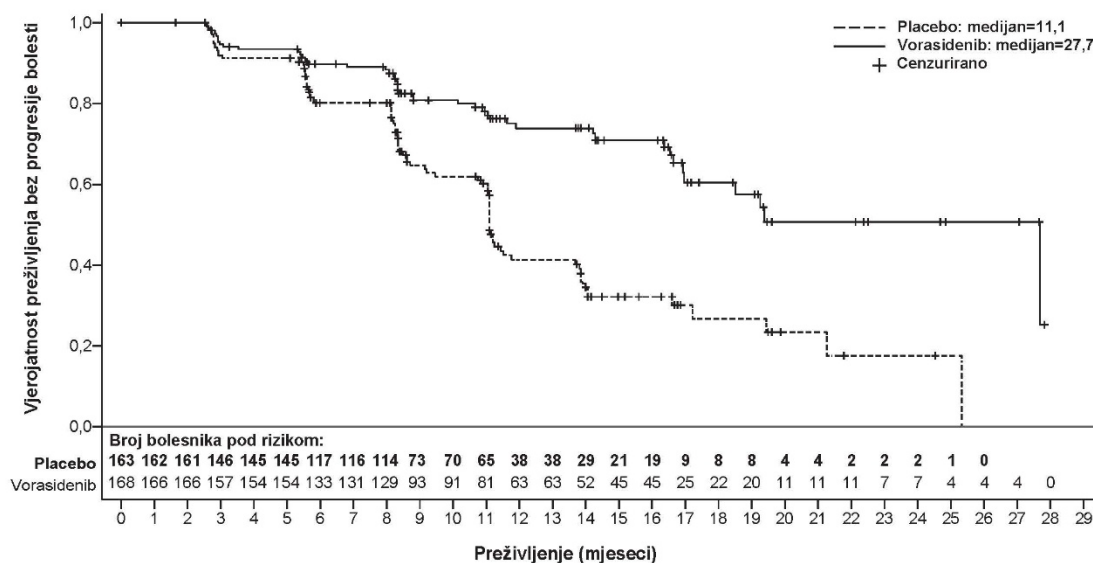
Potpuni skup podataka za analizu uključivao je sve bolesnike podvrgnute randomizaciji.

^a Interval pouzdanosti od 95% za medijan izračunat je Brookmeyer-Crowleyjevom metodom.

^b Procijenjeno primjenom Coxova modela porporcionalnih hazarda prilagođenog za sljedeće stratifikacijske faktore: status 1p/19q i početnu veličinu tumora.

^c Procijenjeno iz jednostranog stratificiranog log-rang testa. PFS se testirao pri jednostranoj razini značajnosti α od 0,000359 na temelju ažurirane granične vrijednosti za djelotvornost koja odgovara udjelu od 82% podataka.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni BIRC-a u ispitivanju INDIGO



Ažurirana analiza PFS-a prema ocjeni BIRC-a, provedena nakon što je zabilježeno 96% (N = 158) događaja, potvrdila je korisne učinke vorasideniba u odnosu na placebo (omjer hazarda: 0,35 [95% CI: 0,25; 0,49]). Nakon 24 mjeseca stopa preživljenja bez progresije bolesti iznosila je 59% (95% CI: 48,4; 67,8) u skupini liječenoj vorasidenibom te 26% (95% CI: 17,9; 35,3) u onoj koja je primala placebo. Medijan PFS-a nije se mogao procijeniti (95% CI: 22,1; NP) u skupini liječenoj vorasidenibom, dok je u onoj koja je primala placebo iznosio 11,4 (95% CI: 11,1; 13,9) mjeseca.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina

Primjenu vorasideniba u bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina koji imaju astroцитom ili oligodendrogliom s mutacijom gena *IDH1* ili *IDH2* podupiru farmakokinetički podaci koji pokazuju da dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku vorasideniba (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vorasideniba opisana je u bolesnika s gliomom niskog gradusa s mutacijom gena *IDH1* ili *IDH2* i u zdravih ispitanika. Farmakokinetički profil vorasideniba sličan je u bolesnika s gliomom niskog gradusa i zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon primjene jedne peroralne doze od 40 mg medijan vremena do postizanja C_{max} (T_{max}) vorasideniba iznosio je 2,0 sata, geometrijska srednja vrijednost C_{max} iznosila je 75,4 ng/ml (CV%: 44), dok je geometrijska srednja vrijednost AUC-a iznosila 2860 h*ng/ml (CV%: 56). U stanju dinamičke ravnoteže, geometrijska srednja vrijednost C_{max} vorasideniba iznosila je 133 ng/ml (CV%: 73), a geometrijska srednja vrijednost AUC-a 1988 h*ng/ml (CV%: 95). U većine je bolesnika unutar 24 sata nakon primjene lijeka opažena druga vršna plazmatska koncentracija, koja je ipak bila niža od vrijednosti C_{max} opažene 2 sata nakon primjene doze. Premda apsolutna bioraspoloživost nije izravno utvrđena, procjenjuje se da je apsorpcija vorasideniba u obliku filmom obloženih tableta od 40 mg umjerena do visoka.

Omjeri akumulacije iznosili su približno 3,8 za C_{max} i 4,4 za AUC. Plazmatske koncentracije dosegle su stanje dinamičke ravnoteže nakon 2 - 3 tjedna primjene lijeka jedanput na dan.

Nakon primjene vorasideniba uz obrok s visokim udjelom masti srednja vrijednost C_{max} povećala se za 3,1 put, a srednja vrijednost AUC-a za 1,4 puta. Primjena vorasideniba uz obrok s niskim udjelom masti povećala je njegov C_{max} za 2,3 puta, a AUC za 1,4 puta (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije vorasideniba iznosi 3930 l (CV%: 40). Volumen distribucije vorasideniba nakon primjene jedne intravenske mikrodoze od 0,1 mg iznosio je 1110 l. Udio vorasideniba vezanog za proteine u plazmi iznosio je 97%, a udio AGI-69460 vezanog za proteine u plazmi 87%. I vorasidenib i AGI-69460 preferencijalno se vezuju za serumski albumin u odnosu na alfa-1 kiseli glikoprotein. Omjer vorasideniba u krvi i plazmi iznosi 0,87, a omjer AGI-69460 u krvi i plazmi 1,38, dok omjer koncentracija vorasideniba u moždanom tumoru i plazmi iznosi 1,6.

Biotransformacija

Vorasidenib se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP1A2, uz zanemariv do malen doprinos CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. Metabolički putovi koji nisu posredovani CYP enzimima mogu činiti do 30% jetrenog klirensa vorasideniba.

AGI-69460 aktivan je nizvodni metabolit vorasideniba. Nakon primjene jedne peroralne doze vorasideniba od 40 mg, opaženi T_{max} metabolita AGI-69460 iznosio je 336 sati, opažena geometrijska srednja vrijednost C_{max} 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), a geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-t} 1172 h*ng/ml (CV%: 61). U stanju dinamičke ravnoteže, geometrijska srednja vrijednost $C_{min,ss}$ metabolita AGI-69460 iznosila je 111 ng/ml (CV%: 58), a geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-4} prvog dana 2. ciklusa 190 h*ng/ml (CV%: 90).

Interakcije

Vorasidenib *in vitro* ostvaruje snažan indukcijski učinak na osjetljive supstrate CYP3A4 i umjeren indukcijski učinak na osjetljive supstrate CYP2B6 i CYP2C19 (vidjeti dio 4.5).

Podaci *in vitro* pokazuju da je vorasidenib inhibitor BCRP-a. Vorasidenib ne inhibira P-glikoprotein (P-gp) ni jetreni polipeptidni prijenosnik organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OATP1B1). AGI-69460 je inhibitor BCRP-a i OATP1B3 *in vitro*.

Vorasidenib nije supstrat P-gp-a, BCRP-a, ni jetrenih prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3.

Eliminacija

Približno 89% radioaktivne doze vorasideniba, koja je primijenjena u obliku praška u kapsuli apsolutne bioraspoloživosti < 34%, izlučilo se iz tijela tijekom 44 dana, pri čemu je 85% pronađeno u fecesu, a 4,5% u mokraći. Većinu primijenjene radioaktivnosti koja je pronađena u fecesu činio je nepromijenjeni vorasidenib (55%), dok u mokraći nije pronađen nepromijenjeni vorasidenib.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka vorasideniba iznosi 238 sati (CV%: 57), njegov učinkoviti poluvijek iznosi 63,2 sata (CV%: 75), a srednja vrijednost prividnog klirensa 14,0 l/h (CV%: 56).

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene lijeka Voranigo C_{max} i AUC vorasideniba povećavaju se proporcionalno u rasponu doza od 10 mg do 40 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu opaženi klinički važni učinci na farmakokinetiku vorasideniba u starijih bolesnika u dobi do 75 godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije ($eGFR > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku vorasideniba. Nije poznata farmakokinetika vorasideniba u bolesnika koji imaju $eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ili oštećenje bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu.

Oštećenje jetrene funkcije

Umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) nije imalo klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku vorasideniba i AGI-69460. Nakon primjene jedne peroralne doze vorasideniba od 20 mg u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije bilo klinički značajnih promjena koncentracija ukupnog ni slobodnog (nevezanog) vorasideniba (opažene su slične vrijednosti $C_{\max}$ vorasideniba te povećanje vrijednosti AUC_{0-t} za 26,0%, dok je izloženost metabolitu AGI-69460 bila smanjena). Nije poznata farmakokinetika vorasideniba i AGI-69460 u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ostalo

Nisu opaženi klinički značajni učinci na farmakokinetiku vorasideniba temeljem dobi (16 - 75 godina), rase, etničkog porijekla i tjelesne težine (43,5 - 168 kg). U žena je opažena 1,6 puta veća izloženost vorasidenibu nego u muškaraca.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci pokazali su da dob nema klinički važnog učinka na farmakokinetiku vorasideniba. Očekuje se da će izloženost vorasidenibu biti slična u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 ili više godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni ciljni organi za toksične učinke utvrđeni tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza uključuju jetru, probavni sustav, kožu, bubrege, skeletne mišiće, reproduktivne organe i mliječne žlijezde.

Vorasidenib nije bio genotoksičan u *in vitro* testu reverzne mutacije na bakterijama (Amesov test), *in vitro* mikronukleusnom testu na ljudskim limfocitima ni *in vivo* mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora. Njegov glavni cirkulirajući metabolit AGI-69460 nije bio genotoksičan u Amesovu testu, *in vitro* mikronukleusnom testu na ljudskim limfocitima, *in vivo* mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora ni komet testu.

U 13-tjednom ispitivanju na majmunima pri primarnoj je obdukciji utvrđena hiperplazija Kupfferovih stanica, koja se pogoršala nakon razdoblja oporavka pri izloženosti 8 puta većoj od kliničke. Nadalje, nalazi iz ispitivanja toksičnosti na štakorima ukazali su na hormonske poremećaje. Ti bi nalazi mogli ukazivati na potencijalan kancerogeni rizik. Još nisu provedena ispitivanja kancerogenosti vorasideniba.

Nisu provedena ispitivanja učinaka vorasideniba na plodnost životinja. Tijekom ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima opaženi su učinci na reproduktivne organe nakon primjene vorasideniba. Štetni učinci na reproduktivne organe ženki uključivali su atrofiju jajnika, maternice, vrata maternice i rodnice te promjene estrusnog ciklusa. U mužjaka štakora opaženi su učinci na

epididimis (stanični ostaci), sjemene mjehuriće/prostatu (atrofija) i testise (težina, degeneracija tubula). Ti su nalazi opaženi u 13-tjednom ispitivanju na štakorima kod primjene najniže ispitivane doze od 5 mg/kg na dan, kojom se postiže razina izloženosti 26 puta veća od one opažene kod primjene dnevne doze od 50 mg u ljudi.

Vorasidenib je uzrokovao embriofetalnu toksičnost u gravidnih ženki štakora i kunića (veća incidencija resorpcije, odgođeno okoštavanje, malformacije visceralnog tkiva bubrega i testisa u štakora). Ti su učinci opaženi pri dozama većima od terapijske dnevne doze za bolesnike. Omjeri izloženosti pri razini pri kojoj nisu uočeni štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) na embriofetalni razvoj štakora i kunića iznosili su 8,0 - 28,5 na 6. i 17. dan gestacije u štakora odnosno 1,1 - 4,9 na 6. i 19. dan gestacije u kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
silicificirana mikrokristalična celuloza (sadrži mikrokristaličnu celulozu i koloidni, bezvodni silicijev dioksid)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat (E487)

Film ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol (E1521)

Tinta za označivanje

željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena velike gustoće (HDPE) zatvorena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu i polietilenskom (PE) toplinski zavarenom zaštitnom folijom, koja sadrži tri HDPE spremnika sa silikagelom kao sredstvom za sušenje. Pakiranje s 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Bolesnike treba upozoriti da ne progutaju sredstvo za sušenje koje se nalazi u boci s tabletama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete
vorasidenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1912/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Voranigo 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete
vorasidenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1912/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete
vorasidenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1912/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Voranigo 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete
vorasidenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za više informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neupotrijebljeni sadržaj potrebno je propisno zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1912/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Voranigo 10 mg filmom obložene tablete

Voranigo 40 mg filmom obložene tablete

vorasidenib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Voranigo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Voranigo
3. Kako uzimati Voranigo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Voranigo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Voranigo i za što se koristi

Što je Voranigo i kako djeluje

Voranigo je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar vorasidenib.

Koristi se za liječenje specifičnih vrsta raka mozga koje se zovu astrocitom i oligodendrogliom u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su prethodno liječeni samo kirurškim zahvatom i kojima nisu odmah potrebne druge terapije kao što su radioterapija ili kemoterapija.

Ovaj se lijek koristi samo kad stanice raka sadrže promjene (mutacije) u genima koji stvaraju proteine zvane IDH1 i IDH2. Liječnik će prije početka liječenja provesti test kako bi utvrdio imaju li stanice tu mutaciju. Proteini IDH1 i IDH2 igraju važnu ulogu u proizvodnji energije za stanice, a kad su geni *IDH1* ili *IDH2* mutirani, ti su proteini izmijenjeni i ne funkcioniraju pravilno. Posljedica su toga stanične promjene koje mogu dovesti do razvoja raka.

Djelatna tvar u lijeku Voranigo, vorasidenib, blokira oštećene proteine IDH1 i IDH2. U bolesnika s astrocitomom ili oligodendrogliomom mozga ti proteini ne rade pravilno, što uzrokuje prekomjernu proizvodnju tvari koja se zove 2-hidroksiglutarat (2-HG), a koja sudjeluje u procesu pretvorbe normalnih stanica u stanice raka. Blokiranjem tih proteina vorasidenib zaustavlja prekomjernu proizvodnju 2-HG-a i tako pomaže usporiti ili zaustaviti rast raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Voranigo

Nemojte uzimati Voranigo

- ako ste alergični na vorasidenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Voranigo:

- ako imate tegoba s bubrezima
- ako imate tegoba s jetrom

Praćenje jetrene funkcije

Voranigo može utjecati na rad jetre. Liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi provjerio rad Vaše jetre prije početka liječenja lijekom Voranigo te po potrebi tijekom liječenja. Ako to bude potrebno, liječnik Vam može smanjiti dozu lijeka, privremeno prekinuti njegovu primjenu ili trajno obustaviti liječenje.

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova i simptoma koji mogu ukazivati na jetrene tegobe:

- žutu boju kože ili bjeloočnica (žuticu)
- tamnu mokraću (boje čaja)
- gubitak apetita
- bol u gornjem desnom dijelu trbuha
- slabost ili izrazit umor

Trudnoća i kontracepcija

Ovaj lijek može naškoditi djetetu ako se uzima tijekom trudnoće. Žene koje mogu zatrudnjati moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon njegova završetka.

Muškarci koji uzimaju Voranigo također moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 2 mjeseca nakon njegova završetka ako imaju partnericu koja može zatrudnjati (pogledajte odlomak „Kontracepcija u žena i muškaraca“).

Djeca

Ovaj se lijek **ne smije** davati djeci mlađoj od 12 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Voranigo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Voranigo može utjecati na djelovanje nekih lijekova, a i neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Voranigo.

Osobito je važno da kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od lijekova navedenih u nastavku.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Voranigo jer povećavaju njegovu količinu u krvi:

- **ciprofloksacin** (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
- **fluvoksamin** (koristi se za liječenje depresije)

Sljedeći lijekovi mogu narušiti učinkovitost lijeka Voranigo jer smanjuju njegovu količinu u krvi:

- **rifampicin** (koristi se za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija)
- **fenitoin** (koristi se za liječenje epilepsije)

Voranigo može narušiti učinkovitost sljedećih lijekova jer smanjuje njihovu količinu u krvi:

- **alfentanil** (koristi se za anesteziju tijekom kirurških zahvata)
- **karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbital, fenitoin** (koriste se za liječenje napadaja)
- **ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus** (koriste se nakon presađivanja organa radi kontrole imunosnog odgovora tijela)
- **fentanil** (koristi se za ublažavanje teške boli)

- **pimozid** (koristi se za liječenje stanja kod kojega su prisutne neuobičajene misli i osjećaji)
- **kinidin** (koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoksifen** (koriste se za liječenje određenih vrsta raka)
- **bupiron** (koristi se za liječenje poremećaja živčanog sustava i/ili ublažavanje tjeskobe)
- **darunavir, sakvinavir, tipranavir** (koriste se za liječenje HIV infekcije)
- **midazolam, triazolam** (koriste se za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe)
- **amitriptilin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (koriste se za liječenje depresije)
- **bupropion** (koristi se kao pomoć za prestanak pušenja)
- **celekoksib** (koristi se za liječenje artritisa)
- **repaglinid** (koristi se za liječenje šećerne bolesti)
- **rosuvastatin** (koristi se za snižavanje razine kolesterola u krvi)
- **valproatna kiselina** (koristi se za liječenje epilepsije)
- **varfarin** (koristi se za liječenje krvnih ugrušaka)
- **hormonski kontraceptivi** (koriste se za sprječavanje trudnoće, primjerice pilule za kontrolu začeca). Pogledajte odlomak „Kontracepcija u žena i muškaraca“ u nastavku.

Ovaj popis možda ne obuhvaća sve lijekove koji bi mogli ući u interakciju s lijekom Voranigo. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Trudnoća

Voranigo se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer bi mogao naškoditi nerođenu djetetu. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik Vam treba provesti test na trudnoću prije početka liječenja.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Voranigo.

Kontracepcija u žena i muškaraca

Voranigo se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer bi mogao naškoditi nerođenu djetetu. Žene koje mogu zatrudnjeti i muškarci čije partnerice mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju radi sprječavanja trudnoće tijekom liječenja lijekom Voranigo i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka. Voranigo može onemogućiti pravilno djelovanje hormonskih kontraceptiva (primjerice pilula za kontrolu začeca, kontracepcijskih naljepaka ili implantata). Ako Vi ili Vaša partnerica koristite hormonski kontracektiv, morate koristiti i mehaničku metodu kontracepcije (primjerice prezervative ili dijafragmu) da biste spriječili trudnoću.

Razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom o odgovarajućoj metodi kontracepcije za Vas i partnera/partnericu.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Voranigo u majčino mlijeko. Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Voranigo i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Voranigo može utjecati na Vašu sposobnost začeca. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego što ga počnete uzimati.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Voranigo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Voranigo sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (koja je prisutna u mlijeku i mliječnim proizvodima). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Voranigo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Voranigo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle i adolescente (u dobi od 12 ili više godina):

- Bolesnici koji teže najmanje 40 kg trebaju uzimati **40 mg lijeka (jednu tabletu od 40 mg)** jedanput na dan.
- Bolesnici koji teže manje od 40 kg ne smiju uzimati Voranigo.

Ako se tijekom liječenja lijekom Voranigo pojave određene nuspojave (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“), liječnik Vam može smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje. Nemojte mijenjati dozu niti prestati uzimati Voranigo bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Kako i kada uzimati Voranigo

- Voranigo se uzima kroz usta jedanput na dan. Nastojte uzimati lijek svakoga dana u isto vrijeme.
- Tabletu progutajte cijelu s čašom vode. Tabletu nemojte lomiti, drobiti niti žvakati jer ako je ne progutate cijelu, možda nećete primiti punu dozu koja Vam je potrebna.
- Nemojte ništa jesti najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja tablete.
- Ako povratite nakon uzimanja uobičajene doze, nemojte uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje koje se nalazi u boci.

Ako uzmete više lijeka Voranigo nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Voranigo

Pazite da ne propustite dozu lijeka Voranigo. Ako ste propustili dozu, a prošlo je manje od 6 sati od vremena kad ste je trebali uzeti, uzmite je čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Ako ste propustili dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kad ste je trebali uzeti, preskočite propuštenu dozu i pričekajte do sljedeće doze koju uzimate prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Voranigo

Nemojte prestati uzimati Voranigo, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Važno je da Voranigo uzimate svakodnevno, onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu, privremeno prekinuti primjenu lijeka ili potpuno obustaviti liječenje.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišene razine jetrenih enzima u nalazima krvnih pretraga (pogledajte odlomak „Praćenje jetrene funkcije“ u dijelu 2)

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (abdomenu)
- proljev
- smanjen broj krvnih pločica (koje pridonose zgrušavanju krvi) u nalazima krvnih pretraga; to može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica
- umor
- omaglica (ošamućenost)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija)
- smanjen apetit
- niske razine fosfata u krvi u nalazima krvnih pretraga (hipofosfatemija); to može uzrokovati smetenost ili mišićnu slabost
- otežano disanje
- bolest kod koje se želučana kiselina diže u jednjak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Voranigo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Voranigo sadrži

Djelatna tvar je vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).
- Voranigo 40 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg vorasideniba (u obliku hemicitratne kiseline hemihidrata).

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij, silicificirana mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat (E470b) i natrijev laurilsulfat (E487)
- Film ovojnice: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat i makrogol (E1521)
- Tinta za označivanje: crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520) i hipromeloza (E464)

Pogledajte odlomke „Voranigo sadrži laktozu“ i „Voranigo sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Voranigo izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete od 10 mg

- Bijele do bjelkaste, okrugle tablete s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

Filmom obložene tablete od 40 mg

- Bijele do bjelkaste, ovalne tablete s utisnutom oznakom „40“ na jednoj strani.

Voranigo dolazi u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i 3 spremnika sa sredstvom za sušenje. Boce su zapakirane u kartonske kutije. Jedna kutija sadrži 1 bocu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Irská

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.