

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voranigo 10 mg filmdoboz
Voránigo 40 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Voranigo 10 mg filmdoboz

10 mg vorazidenibet tartalmaz filmdobozként (hemicitromsav-hemihidrát formában).

Ismert hatású segédanyag

0,60 mg laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként (lásd 4.4 pont).

Voranigo 40 mg filmdoboz

40 mg vorazidenibet tartalmaz filmdobozként (hemicitromsav-hemihidrát formában).

Ismert hatású segédanyag

2,39 mg laktóznak megfelelő laktóz-monohidrátot tartalmaz filmdobozként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (doboz).

Voranigo 10 mg filmdoboz

Fehér vagy törtfehér, 6 mm átmérőjű kerek doboz, egyik oldalán "10" nyomtatott felirattal.

Voranigo 40 mg filmdoboz

Fehér vagy törtfehér, 14,8 mm hosszú és 6,3 mm széles hosszú doboz, egyik oldalán "40" nyomtatott felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Voranigo monoterápiaként IDH1 R132 mutációval vagy IDH2 R172 mutációval társult, jelentős mértékben nem halmozó, 2. grádusú asztrocitoma vagy oligodendroglioma kezelésére javallott felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű serdülőknél, akiknél csak sebészeti beavatkozás történt, és nincs szükségük azonnali sugár- vagy kemoterápiára (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganattellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elindítani és felügyelnie.

A Voranigo alkalmazása előtt az izocitrát-dehidrogenáz-1 (IDH1) R132 mutációt vagy az izocitrát-dehidrogenáz-2 (IDH2) R172 mutációt megfelelő diagnosztikus vizsgálatokkal igazolni kell. Az IDH1 R132 vagy IDH2 R172 mutációk jelenlétét az erre a célra szánt, CE jelöléssel rendelkező *in vitro* diagnosztikai eszközzel (IVD) kell értékelni. Ha nem érhető el CE jelöléssel rendelkező IVD, akkor az IDH1 R132 vagy IDH2 R172 mutációt alternatív, validált módszerrel kell értékelni.

Adagolás

A Voranigo javasolt dózisa legalább 40 kg testtömegű felnőttek és 12 éves vagy idősebb serdülők esetében napi egyszer 40 mg. 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében adagolási ajánlás nem adható az erre a betegcsoportra vonatkozó klinikai adatok hiánya miatt.

A kezelést addig kell folytatni, amíg a kezelés előnyei megfigyelhetők, vagy amíg a beteg a továbbiakban már nem tolerálja a kezelést.

Kimaradt vagy késve bevett dózisok

Ha egy dózis kimarad vagy nem a szokásos időben kerül bevitelre, akkor a kihagyott dózist 6 órán belül a lehető leghamarabb be kell venni. A következő dózist a szokásos időben kell bevenni.

Ha a tabletta szokásos bevételi ideje óta több mint 6 óra telt el, a dózist ki kell hagyni, és a következő dózist a szokásos időben kell bevenni.

Ha a beteg kihányja a tablettát, nem szabad pótlólag újabb tablettát bevenni. A következő dózist másnap a szokásos időben kell bevenni.

Óvintézkedések a gyógyszer alkalmazása előtt, és a beteg monitorozása

A teljes vérképet és a vérkémiai értékeket, beleértve a májenzimeket is, ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 2 hónapjában kéthetente egyszer, később havonta egyszer a kezelés első 2 évében, és ezt követően klinikailag indokolt esetben. Bizonyos betegek esetében gyakoribb és folyamatos monitorozásra lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Az adagolás módosítása mellékhatások miatt

Az adagolás megszakítására vagy a dózis csökkentésére lehet szükség az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján. A dóziscsökkentésre vonatkozó javaslatok az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat: Dóziscsökkentésre vonatkozó javaslatok

Dózisszint	Dózis és a bevétel gyakorisága	Az alkalmazandó tabletták száma és hatóanyag-tartalma
Kezdő dózis	40 mg napi egyszer	1 db 40 mg-os tabletta napi egyszer
Első dóziscsökkentés	20 mg napi egyszer	2 db 10 mg-os tabletta napi egyszer
Második dóziscsökkentés	10 mg napi egyszer	1 db 10 mg-os tabletta napi egyszer

A Voranigo dózismódosítására és a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások a 2. táblázatban találhatók.

2. táblázat: A Voranigo dózismódosítására és a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Kezelés és dózismódosítás
Hepatotoxicitás (GPT- vagy GOT-szintemelkedés) (lásd 4.4 pont)	1. fokú GPT- vagy GOT-szintemelkedés az ULN legfeljebb 3-szorosáig <i>anélkül</i> , hogy egyidejűleg a teljes bilirubinszint az ULN több mint 2-szeresére emelkedne	A jelenleg alkalmazott dózissal kell folytatni a Voranigo szedését. A májenzimeket hetente monitorozni kell, amíg <1. fokúra rendeződik.
	2. fokú A GPT vagy a GOT szintje meghaladja az ULN 3–5-szörösét <i>anélkül</i> , hogy egyidejűleg a teljes bilirubinszint az ULN több mint 2-szeresére emelkedne	<u>Első előfordulás:</u> meg kell szakítani a Voranigo-kezelést, és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződnek vagy visszaáll a kiindulási állapot. - Ha legfeljebb 28 nap alatt rendeződik az állapot, a Voranigo alkalmazását változatlan dózissal kell folytatni. - Ha több mint 28 nap alatt rendeződik, a Voranigo alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat) <u>Ismételt előfordulás:</u> meg kell szakítani a Voranigo-kezelést és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződnek vagy visszaáll a kiindulási állapot, és a Voranigo alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat).
	3. fokú A GPT vagy a GOT szintje meghaladja az ULN 5–20-szorosát <i>anélkül</i> , hogy egyidejűleg a teljes bilirubinszint az ULN több mint 2-szeresére emelkedne	<u>Első előfordulás:</u> meg kell szakítani a Voranigo-kezelést, és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződnek vagy visszaáll a kiindulási állapot. - Ha legfeljebb 28 nap alatt rendeződik az állapot, a Voranigo alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat). - Ha 28 nap alatt nem rendeződik az állapot, a Voranigo alkalmazását végleg le kell állítani. <u>Ismételt előfordulás:</u> a Voranigo alkalmazását végleg le kell állítani, és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződik vagy visszaáll a kiindulási állapot.
	2. vagy 3. fokú A GPT vagy a GOT szintje meghaladja az ULN 3–20-szorosát, és <i>egyidejűleg</i> a teljes bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét egyértelmű alternatív magyarázat hiányában. ^b	Végleg le kell állítani a Voranigo-kezelést, és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződik vagy visszaáll a kiindulási állapot.

Mellékhatás	Súlyosság ^a	Kezelés és dózismódosítás
	4. fokú A GPT vagy a GOT szintje meghaladja az ULN 20-szorosát	A Voranigo alkalmazását végleg le kell állítani, és monitorozni kell a májenzimeket hetente kétszer, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződik vagy visszaáll a kiindulási állapot.
Egyéb mellékhatások	3. fokú	<u>Első előfordulás:</u> meg kell szakítani a Voranigo-kezelést, amíg legfeljebb 1. fokúra rendeződik vagy visszaáll a kiindulási állapot. A Voranigo alkalmazását csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 1. táblázat). <u>Ismételt előfordulás:</u> a Voranigo alkalmazását végleg le kell állítani.
	4. fokú	A Voranigo alkalmazását végleg le kell állítani.

Rövidítések: GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; ULN = normálérték felső határa (upper limit of normal)

^a A mellékhatások osztályozása a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 változata alapján.

^b Ha egyéb eredetű (alternatív) kóroki tényező igazolódik, akkor fontolóra kell venni a Voranigo-kezelés csökkentett dózisban történő újratekintését (lásd 1. táblázat), miután az állapot Grade 1-re vagy a kiindulási szintre rendeződött.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem javasolt a dózis módosítása 65 éves vagy idősebb betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem javasolt a kezdő dózis módosítása vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (a becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] > 40 ml/perc/1,73 m²). A vorazidenib és a metabolit AGI-69460 farmakokinetikáját nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél az eGFR ≤ 40 ml/perc/1,73 m² vagy akik dialízist igénylő vesekárosodásban szenvednek. A vorazidenib nem alkalmazható olyan betegek esetében, akiknél az eGFR ≤ 40 ml/perc/1,73 m² vagy dialízisre szorulnak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem javasolt a kezdő dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (Child–Pugh A vagy B osztály). A vorazidenib és az AGI-69460 farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegeknél. A vorazidenib alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél körültekintést igényel, és ezen betegpopuláció szoros monitorozása szükséges. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Nem áll rendelkezésre klinikai adat a 12 éves és 18 év alatti (< 18 év) gyermekekre vonatkozóan (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Voranigo szájon át alkalmazandó.

A tablettákat napi egyszer kell bevenni minden nap körülbelül ugyanabban az időben. A beteg nem fogyaszthat semmilyen ételt legalább 2 órával a Voranigo bevétele előtt és 1 órával a bevétel után (lásd 5.2 pont). A tablettákat egészben kell lenyelni egy pohár vízzel. A tablettákat nem szabad megfelelni, összetörni vagy szétrágni, mivel nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek megerősítenék a gyógyszer hasonló biohasznosulását a tabletták manipulálása esetén.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatotoxicitás

Gyógyszer-okozta hepatotoxicitást, beleértve a májelégtelenséget, a májnekrozist és az akut hepatitis súlyos eseteit, jelentettek a pivotális klinikai vizsgálatban vorazidenibbel kezelt betegeknél vagy a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során (lásd 4.8 pont).

A májenzimszinteket (GPT, GOT és gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és a teljes bilirubinszintet ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 2 hónapjában kéthetente, később havonta egyszer a kezelés első 2 évében, és ezt követően klinikailag indokolt esetben. A GPT és a GOT szintjének az ULN $\leq$ 3-szorosára történő emelkedése esetén fontolóra kell venni a heti monitorozást. A májenzim-rendellenességek súlyosságától függően a kezelést fel kell függeszteni, a dózist csökkenteni kell vagy a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Karcinogenitás kockázata

Az állatkísérletek karcinogén kockázatra utalhatnak (nevezetesen a májban, lásd 5.3 pont). Még nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat, és a hosszú távú klinikai vizsgálatokból származó adatok nem elegendők. Ennélfogva a karcinogenitás kockázatát embereknél nem lehet kizárni.

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

Terhes nőknél történő alkalmazás esetén a vorazidenib magzatkárosodást okozhat. A fogamzóképes nőknél terhességi teszt elvégzése javasolt a kezelés megkezdése előtt. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig. A gyermekvállalást tervező nőknek azt kell javasolni, hogy a kezelés megkezdése előtt kérjenek reprodukciós tanácsadást.

A vorazidenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók koncentrációját, ezért egy fizikai gátláson alapuló (barrier elvű) fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása is javasolt a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Férfi betegek

Azoknak a férfiaknak, akik partnere fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig. A férfi betegek számára a kezelés megkezdése előtt javasolt a spermiumkonzerválással (krioprezerválás) kapcsolatos konzultáció (lásd 4.6 pont).

Májkárosodás

A vorazidenib biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály) nem állapították meg. A vorazidenibet előzetesen fennálló súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály) körültekintéssel kell alkalmazni, és ezen betegpopuláció szoros monitorozása szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A vorazidenib farmakokinetikáját és biztonságosságát nem vizsgálták súlyos ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) vagy dialízist igénylő vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. Ezeknél a betegeknél a vorazidenib nem alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Laktóz

A Voranigo laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

Ez a készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro kísérletek alapján a vorazidenib erős induktor a pregnán X-receptor (PXR) aktiválása révén, és befolyásolhatja azon együtt adott gyógyszerek plazmaszintjét, amelyeket a PXR által közvetített enzimek vagy transzporterek metabolizálnak vagy szállítanak.

Egyéb gyógyszerek a hatása a vorazidenibre

Erős CYP1A2-inhibitorok

A vorazidenib egyidejű alkalmazása erős CYP1A2-inhibitorokkal (fluvoxamin és ciprofloxacín) növelheti a vorazidenib plazmakoncentrációját. A vorazidenib-kezelés ideje alatt kerülni kell erős CYP1A2-inhibitorok alkalmazását, és fontolóra kell venni nem erős CYP1A2-inhibitorral végzett alternatív terápiákat.

Egy *in vivo* gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatban 20 mg vorazidenib egyidejű alkalmazása egy erős CYP1A2-inhibitorral (500 mg ciprofloxacín napi kétszer 14 napig) 29%-kal növelte a vorazidenib maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) és 153 %-kal az idő–koncentráció–görbe alatti területet (AUC).

A CYP1A2 mérsékelt induktorai

A vorazidenib egyidejű alkalmazása a CYP1A2 mérsékelt induktoraival (fenitoin és rifampicin) csökkentheti a vorazidenib plazmakoncentrációját. A vorazidenib-kezelés ideje alatt fontolóra kell venni nem mérsékelt CYP1A2-induktorokkal végzett alternatív terápiákat.

Gyomorsavcsökkentő gyógyszerek

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a vorazidenib farmakokinetikájában a gyomorsavcsökkentő hatású omeprazol egyidejű alkalmazása esetén.

A vorazidenib hatása egyéb gyógyszerekre

Szűk terápiás ablakkal rendelkező citokróm P450- (CYP) szubsztátok

A vorazidenib egyidejű alkalmazása szűk terápiás ablakú CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- vagy CYP3A4-szubsztátokkal (többek között amitriptilin, alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, dosulepin, everolimus, fentanil, foszfénitoin, ifoszfamid, imipramin, fenobarbitál, fenitoin, pimoizid, kinidin, szilolimusz, takrolimus, tamoxifen, trimipramin, valproinsav és warfarin) csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját. Ezen enzimek szűk terápiás ablakú szubsztátjainak egyidejű alkalmazása kerülendő vorazidenibet alkalmazó betegek esetében.

A CYP-enzimek nem szűk terápiás ablakkal rendelkező érzékeny szubsztátjai

A vorazidenib egyidejű alkalmazása a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP3A4 nem szűk terápiás ablakú érzékeny szubsztátjaival (beleértve, de nem kizárólag, bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolám, repaglinid, szakvinavir, tipranavir és triazolám) csökkentheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját. A vorazidenib-kezelés ideje alatt fontolóra kell venni olyan alternatív terápiákat, amelyek nem ezen enzimek érzékeny szubsztátjai.

Interakciók transzporterekkel

In vitro a vorazidenib gátolja az emlőrákrezisztencia-fehérjét (breast cancer resistance protein, BCRP). Fokozott figyelem szükséges, amikor a vorazidenibet BCRP-szubsztátokkal együtt adják (beleértve, de nem kizárólagosan a rozuvasztatint).

Hormonális fogamzásgátlók

A vorazidenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók koncentrációját, ezért egy fizikai gátláson alapuló (barrier elvű) fogamzásgátló módszer egyidejű alkalmazása javasolt a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknél terhességi teszt elvégzése javasolt a vorazidenib-kezelés megkezdése előtt (lásd 4.4 pont).

A fogamzóképes nőknek és a férfi betegek női partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig. Mivel a vorazidenib hatását a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók metabolizmusára és hatásosságára nem vizsgálták, kiegészítő fogamzásgátlásként egy barrier módszert is alkalmazni kell a terhesség elkerülése érdekében (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Terhesség

Nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a vorazidenib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Állatkísérletek adatai embrionális és magzati fejlődési toxicitásra utalnak (lásd 5.3 pont).

A vorazidenib nem alkalmazható terhes nőknél és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőket és azokat a férfiakat, akik partnere fogamzóképes nő tájékoztatni kell a magzatot érő potenciális kockázatról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vorazidenib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatást fel kell függeszteni a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis bevitelét követően még legalább 2 hónapig.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre adat a vorazidenib emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. Nőstény és hím állatoknál az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során reprodukív szervekre gyakorolt hatást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Ezen hatások klinikai relevanciája nem ismert. Gyermekevárakozást tervező férfi és női betegeknek azt kell javasolni, hogy a kezelés megkezdése előtt vegyenek részt reprodukív tanácsadón, a férfiaknak tanácsolt a spermiumok lefagyasztásáról gondoskodni a kezelés megkezdése előtt. (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vorazidenib nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás, beleértve a laboratóriumi értékek rendellenességeit is, az emelkedett GPT- (59,3%), GOT- (45,5%), GGT- (37,7%) szint, a kimerültség (36,5%) és a hasmenés (24,6%) volt.

A leggyakoribb 3. fokú vagy súlyosabb mellékhatás az emelkedett GPT- (9,6%), GOT- (4,2%) és GGT- (3,0%) szint volt.

Súlyos mellékhatásként májelégtelenség, autoimmun hepatitis és GPT-szint-emelkedés egyaránt a Voranigo-t kapó betegek 0,6%-ánál fordult elő.

A vorazidenib-kezelés végleges leállítását ≥ 3 . fokozatú GPT-szint-emelkedés miatt a betegek 3,0%-ánál, autoimmun hepatitis miatt pedig 0,6%-ánál jelentették.

Mellékhatás miatti dózismegszakítás a vorazidenibbel kezelt betegek 18,6%-ánál fordult elő. A dózismegszakítást igénylő leggyakoribb mellékhatások a GPT-szint-emelkedés (14,4%) és a GOT-szint-emelkedés (6,0%) voltak.

Mellékhatás miatti dóziscsökkentés a betegek 9,6%-ánál történt. A dóziscsökkentést igénylő leggyakoribb mellékhatás a GPT-szint-emelkedés (7,8%) volt.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az ebben a pontban leírt mellékhatások vizsgálati adatokból (INDIGO vizsgálat [N=167]), valamint a Voranigo-val kapcsolatos forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak.

A vorazidenibbel kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint.

A gyakoriságok az alábbiak szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek felsorolásra.

3. táblázat: A vorazidenibbel kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent thrombocytaszám ^a
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hyperglykaemia
		Csökkent étvágy
		Hypophosphataemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szédülés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés
	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Gastrooesophagealis reflux betegség
		Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint ^a
		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint ^a
		Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint ^a
	Gyakori	Emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint ^a
		Emelkedett bilirubinszint ^a
	Nem gyakori	Májelégtelenség
		Autoimmun hepatitis
		Májnekrózis
	Nem ismert	Gyógyszer-okozta májkárosodás*
		Akut hepatitis*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség

*A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során azonosítva.

^aA laboratóriumi rendellenességek definíciója: újonnan kialakult vagy a kiindulási állapothoz képest legalább 1 fokozattal súlyosbodott vagy a kiindulási állapot ismeretlen.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás

Az INDIGO vizsgálatban 167 beteget kezeltek vorazidenibbel, akik közül 18,6%-nál tapasztalták a GPT, és 8,4%-nál a GOT emelkedését az ULN 3-szorosánál magasabb értékre. Ezen betegek közül 1,2%-nál tapasztaltak egyidejűleg az ULN 3-szorosát meghaladó emelkedett GPT- és GOT-szinteket, valamint az ULN 2-szeresét meghaladó teljes bilirubinszintet. A májenzimsszintek és a bilirubinszint emelkedése átmenetiek voltak, és az adagolás megváltoztatását vagy a kezelés végleges leállítását követően javultak vagy rendeződtek (lásd 4.2 és 4.4 pont A GOT-szint-emelkedés és a GPT-szint-emelkedés (bármilyen fokozatú) első jelentkezéséig eltelt medián idő 85,0 nap (tartomány: 14–451 nap), illetve 57,0 nap (tartomány: 1–506 nap) volt. A következő mellékhatások mindegyikét – májelégtelenség, májnekrózis és autoimmun hepatitis – egy-egy alkalommal jelentették a vorazidenibbel végzett INDIGO vizsgálatban. (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a toxicitás valószínűleg a vorazidenib alkalmazásához köthető mellékhatások súlyosbodásával jelentkezik (lásd 4.8 pont). A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő támogató kezelést kell alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont). A vorazidenib túladagolásának nincs specifikus ellenszere.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek; egyéb daganatellenes szerek;
ATC-kód: L01XM04

Hatásmechanizmus

A vorazidenib egy inhibitor, ami a mutáns IDH1 és IDH2 enzimeket célozza. Asztrocitómában vagy oligodendrogliomában szenvedő betegek esetében az IDH1 és IDH2 mutációi a 2-hidroxiglutarát onkogén metabolit túlermelődéséhez vezetnek, ami az onkogenezishez hozzájáruló károsodott sejtdifferenciálódást eredményez. Az IDH1 és IDH2 mutáns fehérjék gátlása a vorazidenibbel a rosszindulatú sejtek differenciálódását és csökkent proliferációját eredményező, abnormális 2-HG-termelődés gátlásához vezet. A vorazidenib tumorméret-csökkentő hatására vonatkozóan nem végeztek preklinikai vizsgálatokat.

Farmakodinámiás hatások

A vorazidenib napi terápiás dózisának alkalmazásakor a tumorok 2-HG koncentrációjának csökkenését tapasztalták IDH1 vagy IDH2 mutáns gliomában szenvedő betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vorazidenib hatásosságát és biztonságosságát az INDIGO klinikai vizsgálatban értékelték, ami egy 331, legalább 40 kg testtömegű felnőtt és 12 évesnél idősebb serdülő bevonásával végzett III. fázisú, randomizált (1:1), multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt. A vizsgálatba bevonható betegek a WHO 2016-os kritériumai szerinti 2. grádusú IDH1 R132 vagy IDH2 R172 mutációval társuló asztrocitómában vagy oligodendrogliomában szenvedtek, korábban kizárólag sebészeti kezeléssel estek át beleértve a biopsziát, a szubtotális vagy teljes reszekciót, és a vizsgáló véleménye szerint nem volt szükségük azonnali kemoterápiás vagy radioterápiás kezelésre. Bevonták azokat a betegeket, akiknek MRI-vel értékelhető, mérhető, kontrasztanyagot nem halmozó betegsége volt, amit a vizsgálati besorolást nem ismerő, független felülvizsgálati bizottság (Blinded Independent Review Committee, BIRC) is megerősített. Centrálisan halmozó tumorú betegeket is bevonhattak, feltéve, hogy a halmozódás minimális, nem noduláris, nem mérhető volt, és a beteg legutolsó 2 képalkotó vizsgálata között eltelt időben nem változott. Az INDIGO vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik korábban daganatellenes kezelést kaptak, beleértve a kemoterápiát és a radioterápiát is. Az IDH1 vagy IDH2 mutációs státuszt prospektív módon határozták meg az Oncomine Dx Target Test segítségével.

A betegek a randomizációt követően napi egyszer szájon át alkalmazott 40 mg vorazidenibet vagy küllemben megegyező placebot kaptak a betegség radiológiai progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A randomizációt a lokális 1p19q státusz (kodeléciós vagy nem kodeléciós) és a tumor kiindulási mérete (átmérő kisebb mint 2 cm vagy legalább 2 cm) alapján stratifikálták. A

placebóra randomizált betegek átkerülhettek a vorazidenibet kapó betegek közé a betegség radiológiai progresszióját követően, feltéve, hogy a vizsgáló véleménye szerint nem volt szükségük azonnali kemoterápiás vagy radioterápiás kezelésre.

Az elsődleges hatásossági végpont a radiológiai progressziótól mentes (Progression-free Survival, PFS) túlélés volt, amit a BIRC értékelt az alacsony grádusú glioma módosított neuro-onkológiai válaszértékelése (RANO-LGG) alapján (csak radiológiai progresszió).

A betegek demográfiája és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A 168 vorazidenibre randomizált beteg életkorának mediánja 41 év volt (tartomány: 21–71 év), 98,8%-uk volt 18 és 64 év közötti. Egyetlen 16 éves serdülő beteget randomizáltak placebóra, míg vorazidenibre nem randomizáltak egyetlen 18 év alatti beteget sem. A betegek többsége férfi volt (60,1%), 74,4% volt fehér, 3,0% volt ázsiai, 1,2% feketebőrű, 1,2% volt egyéb etnikumú, míg a betegek 19,6% esetében nem riportáltak az etnikumot. A betegek 53,6%-nak a Karnofsky Performance státusz- (KPS) pontszáma 100 volt, míg 45,8%-nak 80 és 90 között és 0,6%-nak 60 és 70 között. A betegek többségének (75%) már volt legalább egy műtétje a glioma miatt, míg 25% már 2 vagy több műtéten is átesett. Mindkét kart figyelembe véve a betegek 95%-ának volt IDH1 R132 mutációja, és 5%-ának volt IDH2 R172 mutációja.

A PFS-re vonatkozó hatásossági eredményeket a 4. táblázat, valamint az 1. ábra foglalja össze.

4. táblázat: Az INDIGO-vizsgálat (AG881-C-004 vizsgálat) hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	VORANIGO 40 mg naponta (n=168)	Placebo (n=163)
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Események száma, n (%)		
Progresszív betegség	47 (28,0)	88 (54,0)
Halál	0	0
Medián PFS, hónap (95%-os CI)^a	27,7 (17,0; NB)	11,1 (11,0; 13,7)
Kockázati arány (95%-os CI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-érték^c	0,000000067	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; NB = nem megbecsülhető;

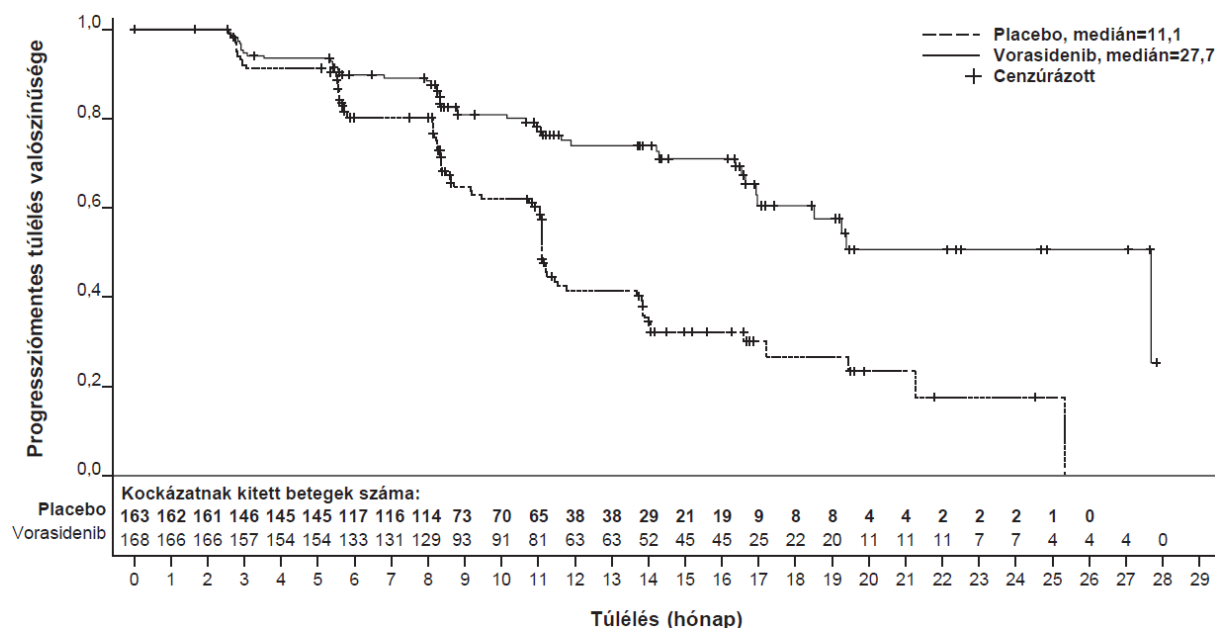
A teljes elemzésbe bevontak minden randomizált beteget.

^a A medián 95%-os konfidenciaintervallumát a Brookmeyer és Crowley módszerrel számították ki.

^b A Cox arányos kockázati modellel becsülték meg a következő stratifikációs tényezőkkel korrigálva: 1p19q-státusz és a tumor kiindulási mérete.

^c Egyoldalú, stratifikált log-rang próbával megbecsülve. A PFS-t a 0,000359-os egyoldalú hatásossági α -szinten vizsgálták a 82%-os információs hányadnak megfelelően frissített hatásossági határ alapján.

1. ábra: Az INDIGO-vizsgálatban a BIRC szerinti PFS Kaplan–Meier-görbéje



Az események 96%-ánál (N = 158) végzett frissített, BIRC szerinti PFS-elemzés megerősítette a vorazidenib előnyeit a placebohoz képest (kockázati arány: 0,35 [95%-os CI: 0,25; 0,49]. A 24. hónapban a PFS aránya 59% [95%-os CI: 48,4; 67,8] volt a vorazidenib-karon, és 26% (95%-os CI: 17,9, 35,3) a placebókaron. A medián PFS nem volt megbecsülhető (95%-os CI: 22,1; NE) a vorazidenib-karon, és 11,4 hónap (95%-os CI: 11,1; 13,9) volt a placebókaron.

Gyermekek és serdülők

12 évesnél idősebb és 18 év alatti serdülők

A vorazidenib alkalmazását IDH1 vagy IDH2 mutációval társult asztrocitómában, vagy oligodendrogliomában szenvedő, 12 évesnél idősebb és 18 év alatti serdülőknél farmakokinetikai adatok támasztják alá, melyek kimutatták, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása a vorazidenib farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vorazidenib farmakokinetikáját IDH1 vagy IDH2 mutációval társult alacsony grádusú gliomában szenvedő betegeken és egészséges önkénteseken vizsgálták. A vorazidenib farmakokinetikája hasonló IDH1 vagy IDH2 mutációval társult alacsony grádusú gliomában szenvedők és egészséges önkéntesek esetén.

Felszívódás

Egyszeri szájon át alkalmazott 40 mg-os dózis esetén a vorazidenib C_{max} eléréséig eltelt idő (t_{max}) mediánja 2 óra, a C_{max} mértani átlaga 75,4 ng/ml (CoV%: 44), az AUC mértani átlaga 2860 óra×ng/ml (CoV%: 56) volt. Egyensúlyi állapotban a vorazidenib C_{max} mértani átlaga 133 ng/ml (CoV%: 73) és az AUC mértani átlaga 1988 óra×ng/ml (CoV%: 95) volt. A betegek többségénél egy második plazma-csúcskoncentráció is beállt a gyógyszer bevitelét követően 24 órán belül, de ez alacsonyabb volt, mint a bevitel után 2 órával tapasztalt C_{max} . Habár az abszolút biohasznosulást nem határozták meg közvetlenül, a vorazidenib filmtabletta becsült felszívódása közepes vagy magas.

Az akkumulációs arány a C_{max} esetében körülbelül 3,8, az AUC esetében pedig körülbelül 4,4 volt. A plazmaszintek egyensúlyi állapota 2-3 hétig tartó napi egyszeri adagolást követően állt be.

A vorazidenib átlagos $C_{\max}$ - és AUC-értéke 3,1-szeresére, illetve 1,4-szeresére emelkedett, ha a vorazidenibet magas zsírtartalmú étellel vették be. A vorazidenib alacsony zsírtartalmú étellel történő bevétel a vorazidenib $C_{\max}$ - és AUC-értékét 2,3-szeresére, illetve 1,4-szeresére emelte (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A vorazidenib átlagos látszólagos eloszlási térfogata 3930 liter (CoV%: 40). A vorazidenib eloszlási térfogata egy egyszeri 0,1 mg-os intravénás mikrodózis beadása után 1110 liter. A vorazidenib és az AGI-69460 plazmafehérjéhez kötött frakciója sorrendben 97%, illetve 87% voltak. Mind a vorazidenib, mind az AGI-69460 preferenciális kötődést mutat a szérumalbuminhoz az alfa-1 savas glikoproteinhez képest. A vorazidenib vér/plazma-aránya 0,87, az AGI-69460 vér/plazma-aránya 1,38, míg a vorazidenib agytumor/plazma-koncentrációaránya 1,6.

Biotranszformáció

A vorazidenib elsősorban a CYP1A2 által metabolizálódik, a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 elhanyagolható vagy csekély hozzájárulásával. A nem CYP útvonalak a vorazidenib májban történő metabolikus clearance-ének akár 30%-át is adhatják.

Az AGI-69460 a vorazidenib downstream aktív metabolitja. Egyszeri szájon át alkalmazott 40 mg-os dózis esetén az AGI-69460 metabolit $t_{\max}$ -értéke 336 óra, a $C_{\max}$ megfigyelt mértani átlaga 3,32 ng/ml (CoV%: 55,6), az AUC_{0-t} mértani átlaga 1172 óra×ng/ml (CoV%: 61) volt. Egyensúlyi állapotban az AGI-69460 $C_{\min,ss}$ mértani átlaga 111 ng/ml (CoV%: 58) és az AUC_{0-4} mértani átlaga a második ciklus első napján 190 óra×ng/ml (CoV%: 90) volt.

Kölcsönhatások

In vitro a vorazidenib erős indukáló hatást fejt ki a CYP3A4 érzékeny szubsztrátjaira, és mérsékelt indukáló hatással van a CYP2B6 és CYP2C19 érzékeny szubsztrátjaira (lásd 4.5 pont).

In vitro adatok arra utalnak, hogy a vorazidenib gátolja a BCRP-t. A vorazidenib nem gátolja a P-glikoproteint (P-gp) és a májtranszporter organikus anion-transzporter polipeptid (OATP)1B1-et. *In vitro* az AGI-69460 a BCRP és az OATP1B3 inhibitora.

A vorazidenib nem szubsztrátja a P-gp-nek, a BCRP-nek vagy az OATP1B1 és OATP1B3 májtranszportereknek.

Elimináció

≤34%-os abszolút biohasznosulású, kapszulába töltött por formájában bevett radioaktív vorazidenib bevitelét követően a dózis körülbelül 89%-a ürült ki 44 nap alatt, 85% a széklettel és 4,5% a vizelettel. A beadott radioaktív vorazidenib nagy része változatlan formában ürült a széklettel (55%), míg a vizeletben nem mutatták ki a vorazidenibet változatlan formában.

A vorazidenib átlagos terminális felezési ideje 238 óra (CoV%: 57), az effektív felezési ideje 63,2 óra (CoV%: 75) és az átlagos látszólagos clearance-e 14,0 liter/óra (CoV%: 56).

Linearitás/nem linearitás

A Voranigo beadását követően a vorazidenib $C_{\max}$ és AUC értéke arányosan növekszik 10 mg és 40 mg között.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem tapasztaltak klinikailag jelentős hatást a vorazidenib farmakokinetikájára idős betegeknél 75 éves korig (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodásnak ($eGFR > 40 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem volt klinikailag jelentős hatása a vorazidenib farmakokinetikájára. A vorazidenib farmakokinetikája nem ismert azoknál a betegeknél, akik $eGFR$ -értéke nem haladja meg a $40 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ -t, vagy dialízist igénylő vesekárosodásban szenvednek.

Májkárosodás

A közepesen súlyos májkárosodásnak (Child–Pugh B osztály) nem volt klinikailag jelentős hatása a vorazidenib és az AGI-69460 farmakokinetikájára. Nem voltak klinikailag releváns változások a teljes és szabad (nem kötött) vorazidenib koncentrációjában (hasonló vorazidenib $C_{\max}$ -értékeket, a vorazidenib AUC_{0-t} 26%-os emelkedését, valamint az AGI-69460-expozíció csökkenését tapasztalták) közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegek esetén egyszeri 20 mg-os vorazidenib-dózis alkalmazását követően. A vorazidenib és az AGI-69460 farmakokinetikája súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C osztály) szenvedő betegek esetén nem ismert (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egyéb

Az életkor (16–75 év), a rassz, az etnikum és a testtömeg (43,5–168 kg) nem volt klinikailag jelentős hatással a vorazidenib farmakokinetikájára. Nők esetében azt tapasztalták, hogy a vorazidenib-expozíció 1,6-szerese a férfiaknál megfigyelt expozíciónak.

Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása a vorazidenib farmakokinetikájára. A vorazidenib-expozíció várhatóan hasonló felnőttek és 12 éves vagy idősebb serdülők esetén.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok alapján a toxicitás fő célszervei a máj, a gyomor-bélrendszer, a bőr, a vese, a vázizmok, a reproduktív szervek és az emlőmirigy.

A vorazidenib nem mutatott genotoxikus hatást sem az *in vitro* bakteriális reverz mutációs (Ames) tesztben, sem az *in vitro* humán limfocita mikronukleusz-tesztben, sem pedig az *in vivo* patkánycsontvelő-mikronukleusz-vizsgálatban. Fő keringő metabolitja, az AGI-69460, szintén nem bizonyult genotoxikusnak az Ames-teszt, az *in vitro* humán limfocita mikronukleusz-teszt, valamint az *in vivo* patkánycsontvelő-mikronukleusz- és Comet-tesztek során.

A majmokon végzett 13 hetes vizsgálatban az elsődleges boncoláskor Kupffer-sejtes hiperpláziát találtak, amely a regenerációs időszak után a klinikai expozíció 8-szorosánál rosszabbodott. Ezen kívül a patkányok toxicitási vizsgálatainak eredményei hormonális zavarra utaltak. Ezek a megállapítások potenciális rákkeltő kockázatra utalhatnak. Karcinogenitási vizsgálatokat még nem végeztek vorazidenibbel.

A vorazidenibbel nem végeztek állatokon termékenységi vizsgálatokat. A vorazidenib reproduktív szervekre gyakorolt hatását figyelték meg az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során patkányoknál. A nőstény reproduktív szerveket érintő mellékhatások a petefészek, a méh, a méhnyak és a vagina atrófiája, valamint a peteérési ciklus változása voltak. Hím patkányoknál a mellékhere (sejttörmelék), az ondóhólyag/prosztata (atrófia) és a here (tömeg, tubuláris degeneráció) esetében észleltek változásokat. Ezeket a megfigyeléseket a legalacsonyabb tesztelt dózisonál (5 mg/ttkg/nap) azonosították a 13 hetes patkány vizsgálatban, ahol 26-szor magasabb expozíciós szintet figyelték meg, mint az 50 mg-os napi dózis humán expozíciója.

A vorazidenib embrionális és magzati toxicitást okozott vemhes patkányoknál és nyulaknál (az embriófelszívódás gyakoribb előfordulása, késleltetett csontosodás, a vesék és herék zsigeri malformációi patkányoknál). Ezek a hatások a betegek napi terápiás dózisát meghaladó dózisok alkalmazásakor jelentkeztek. Az embrio-foetalis fejlődésre vonatkozó NOAEL (megfigyelhető káros hatást nem okozó dózis) melletti expozíciós arány patkányban a 6. és 17. gesztációs napon 8,0–28,5, nyúlban pedig a 6. és 19. napon 1,1–4,9 volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium

Szilícizált mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulózt és vízmentes kolloid szilícium-dioxidot tartalmaz)

Magnézium-sztearát (E470b)

Nátrium-lauril-szulfát (E487)

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Laktóz-monohidrát

Makrogol (E1521)

Nyomtatáshoz használt tinta

Fekete vas-oxid (E172)

Propilénglikol (E1520)

Hipromellóz (E464)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

48 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén (PP) gyermekbiztos kupakkal és polietilén (PE) borítású indukciós hőzáró réteggel lezárt fehér HDPE tartály, amely nedvességmegkötő szilikagélt is tartalmaz 3 HDPE tartályban. Kiszerelés: 30 filmtabletta.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a tabletták tartályában található nedvességmegkötő szilikagél nem szabad lenyelni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1912/001

EU/1/25/1912/002

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. szeptember 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voranigo 10 mg filmtabletta
vorazidenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg vorazidenibet tartalmaz filmtablettaként (hemicitromsav, hemihidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megfelelő módon dobja ki a fel nem használt készítményt.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1912/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Voranigo 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Voranigo 10 mg filmtabletta
vorazidenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg vorazidenibet tartalmaz filmtablettaként (hemicitromsav-hemihidrát formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

Megfelelő módon dobja ki a fel nem használt készítményt.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1912/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voranigo 40 mg filmdoboz
vorazidenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg vorazidenibet tartalmaz filmdobozként (hemicitromsav-hemihidráttal formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megfelelő módon dobja ki a fel nem használt készítményt.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1912/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Voranigo 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Voranigo 40 mg filmtabletta
vorazidenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg vorazidenibet tartalmaz filmtablettaként (hemicitromsav-hemihidráttal formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

Megfelelő módon dobja ki a fel nem használt készítményt.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1912/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Voranigo 10 mg filmtabletta Vorazidenib vorazidenib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Voranigo, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Voranigo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Voranigo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Voranigo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Voranigo, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer és hogyan hat a Voranigo?

A Voranigo egy daganatellenes gyógyszer, ami vorazidenib hatóanyagot tartalmaz.

Az asztrocitóma vagy oligodendroglioma nevű agydaganatok kezelésére alkalmazzák olyan, legalább 40 kg testtömegű felnőtteknél és, 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akik betegségét korábban csak műtéti úton kezelték, és akiknek nincsen haladéktalanul szükségük egyéb daganatellenes kezelésre, például sugárterápiára vagy kemoterápiára.

Ez a gyógyszer csak abban az esetben alkalmazható, ha a daganat IDH1 vagy IDH2 mutációval rendelkezik. Kezelőorvosa vizsgálatot fog végezni a kezelés megkezdése előtt annak ellenőrzésére, hogy Ön rendelkezik-e a fenti mutációk valamelyikével. Az IDH1 és IDH2 fehérjék fontos szerepet játszanak a sejteknek szükséges energia termelésében, és ha az *IDH1* vagy *IDH2* gének mutálódnak, akkor ezek a fehérjék nem működnek megfelelően. Ez változást idéz elő a sejtekben, ami daganat kialakulásához vezethet.

A Voranigo hatóanyaga, a vorazidenib gátolja az IDH1 vagy IDH2 fehérje mutálódott formáját. Asztrocitóma vagy oligodendroglioma agydaganatban szenvedő betegeknél ezek a fehérjék nem működnek megfelelően, ami a normál sejtek rákos sejtekké alakulásában szerepet játszó vegyület, a 2-hidroxiglutarát (2-HG) túlermelődéséhez vezet. Ezen fehérjék gátlásával a vorazidenib megállítja a 2-HG kóros termelődését, ami segít lelassítani vagy megállítani a daganat növekedését.

2. Tudnivalók a Voranigo szedése előtt

Ne szedje a Voranigo-t

- ha allergiás a vorazidenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Voranigo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha veseproblémái vannak;
- ha májproblémái vannak.

A májműködés ellenőrzése

A Voranigo hatással lehet a mája megfelelő működésére. Kezelőorvosa a Voranigo-kezelés megkezdése előtt, és szükség esetén a kezelés ideje alatt vérvizsgálatokat fog végeztetni Önnél, hogy ellenőrizze, mája megfelelően működik-e. Ha szükséges, kezelőorvosa csökkentheti az adagját, és ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést. Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi tüneteket észleli, melyek a májproblémák jelei és tünetei lehetnek:

- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság);
- sötét, teaszínű vizelet;
- étvágyvesztés,
- fájdalom a has jobb felső részén;
- gyengének vagy nagyon fáradtnak érzi magát.

Terhesség és fogamzásgátlás

Terhesség alatt szedve ez a gyógyszer ártalmas lehet a magzatra. Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően legalább 2 hónapig.

A Voranigo-t szedő férfiaknak ugyancsak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően legalább 2 hónapig, ha partnerük teherbe eshet (lásd „Női és férfi fogamzásgátlás”)

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 12 évesnél fiatalabb gyermeknek. A gyógyszer alkalmazását ebben a korosztályban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Voranigo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Voranigo befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a Voranigo hatását.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alább felsorolt gyógyszerek valamelyikét szedi.

Az alábbi gyógyszerek növelhetik a Voranigo mellékhatásainak kockázatát, mivel növelik a Voranigo mennyiségét a vérben:

- **Ciprofloxacin** (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- **Fluvoxamin** (depresszió kezelésére alkalmazzák).

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Voranigo hatásosságát, mivel csökkentik a Voranigo mennyiségét a vérben:

- **Rifampicin** (tuberkulózis és bizonyos egyéb fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- **Fenitoin** (az epilepszia kezelésére alkalmazzák).

A Voranigo csökkentheti az alábbi gyógyszerek hatásosságát, mivel csökkenti ezen gyógyszerek mennyiségét a vérben:

- **Alfentanil** (műtéti érzéstelenítéshez alkalmazzák);
- **Karbamazepin, foszfenitoin, fenobarbitál, fenitoin** (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák);
- **Ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz, takrolimusz** (szervátültetést követően a szervezet immunrendszerének szabályozására alkalmazzák);
- **Fentanil** (súlyos fájdalom kezelésére alkalmazzák);
- **Pimozid** (rendellenes gondolatok és érzések kezelésére alkalmazzák);
- **Kinidin** (rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák);
- **Ibrutinib, ifoszfamid, tamoxifen** (bizonyos típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák);
- **Buspiron** (idegrendszeri betegségek és szorongás kezelésére alkalmazzák);
- **Darunavir, szakvinavir, tipranavir** (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák);
- **Midazolám, triazolám** (az alvás elősegítésére és/vagy a szorongás enyhítésére alkalmazzák);
- **Amitriptilin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (depresszió kezelésére alkalmazzák);
- **Bupropion** (dohányzásról való leszokáskor használják);
- **Celecoxib** (ízületi gyulladás kezelésére használják);
- **Repaglinid** (cukorbetegség kezelésére használják);
- **Rozuvasztatin** (a koleszterinszint csökkentésére használják);
- **Valproinsav** (epilepszia kezelésére használják);
- **Warfarin** (vérrögök kezelésére használják);
- **Hormonális fogamzásgátlók** (a terhesség megelőzésére használt gyógyszerek, például fogamzásgátló tabletták). Lásd alább a „Női és férfi fogamzásgátlás” című pontot.

Lehet, hogy az itt felsorolt gyógyszereken kívül egyéb gyógyszerek is kölcsönhatásba léphetnek a Voranigo-val. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől mielőtt bármilyen gyógyszert alkalmazna.

Terhesség

A Voranigo nem alkalmazható a terhesség ideje alatt, mivel károsíthatja születendő gyermekét. Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosának terhességi tesztet kell végeznie a kezelés megkezdése előtt.

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha teherbe esik a Voranigo alkalmazása idején.

Női és férfi fogamzásgátlás

A Voranigo alkalmazása nem javasolt a terhesség ideje alatt, mivel károsíthatja a magzatot. Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, valamint azoknak a férfiaknak, akik partnere teherbe eshet, a terhesség elkerülése érdekében hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Voranigo-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelét követően még legalább 2 hónapig. A Voranigo gátolhatja a hormonális fogamzásgátlók (mint például fogamzásgátló tabletták, tapaszok vagy implantátumok) hatását. Ha Ön vagy partnere hormonális fogamzásgátlót használ, a terhesség elkerülése érdekében egy fizikai gátláson alapuló (barrier elvű) módszert (például óvszer vagy pesszárium) is alkalmazni kell.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel arról, hogy melyik a megfelelő fogamzásgátló módszer az Ön és partnere számára.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Voranigo kiválasztódik-e az anyatejbe. Ne szoptasson a Voranigo-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelét követően még legalább 2 hónapig.

Termékenység

A Voranigo befolyásolhatja, hogy a későbbiekben lehet-e gyermeke. Kérjen tanácsot kezelőorvosától a gyógyszer alkalmazása előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Voranigo várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Voranigo laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer (tejben és tejtermékekben megtalálható) laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Voranigo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Voranigo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek és serdülőknek (12 éves vagy idősebb):

- Legalább 40 kg testtömegű betegeknek **40 mg-ot (1 db 40 mg-os tablettát)** kell bevenni naponta egyszer;
- 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek nem szedhetik a Voranigo-t.

Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal a Voranigo alkalmazása során (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”), kezelőorvosa csökkentheti az adagját, vagy ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést. Ne csökkentse a gyógyszer adagját és ne hagyja abba a Voranigo-kezelést anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélte volna.

Hogyan és mikor kell bevenni a Voranigo-t?

- A Voranigo napi egyszer, szájon át alkalmazandó. Próbálja meg minden nap ugyanabban az időben bevenni a gyógyszert.
- A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. Ne törje össze, ne zúzza porrá és ne rágja össze a tablettát, mivel lehetséges, hogy nem veszi be a teljes adagot, ha nem egészben nyeli le a tablettát.
- A gyógyszer bevétele előtti legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában ne fogyasszon ételt.
- Ha a szokásos adag bevitelét követően hány, ne vegyen be újabb adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.

Ne nyelje le a tartályban található, nedvességmegkötő szert tartalmazó csomagot.

Ha az előírtnál több Voranigo-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Voranigo-t

Ügyeljen rá, hogy ne hagyjon ki egy Voranigo adagot sem. Ha kevesebb mint 6 órát késett az adag bevitelével, vegye azt be, amint eszébe jutott, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ha több mint 6 óra eltelt a bevétel szokásos időpontjához képest, hagyja ki azt az adagot, és a következő adagot a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Voranigo szedését

Ne hagyja abba a Voranigo szedését, kivéve, ha kezelőorvosa mondta ezt Önnek. Fontos, hogy a Voranigo-t minden nap bevegye egészen addig, amíg azt kezelőorvosa felírta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Súlyos mellékhatások

Ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, szüneteltetheti vagy teljesen le is állíthatja a kezelést.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- a vérben található májenzimek mennyiségének vérvizsgálattal kimutatott emelkedése (lásd 2. pont „A májműködés ellenőrzése”).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- olyan állapot, amelyben a szervezet immunrendszere tévedésből megtámadja a májat (autoimmun hepatitis); ez májkárosodáshoz vezethet;
- májsejtek elhalása (májnekrózis);
- a máj nem képes megfelelően működni (májelégtelenség).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a gyógyszer-okozta májkárosodás jelei és tünetei (lásd 2. pont, „A májfunkció ellenőrzése”);
- hirtelen kialakuló májgyulladás (akut hepatitis).

További mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hasi fájdalom (hasfájás);
- hasmenés;
- a vér alvadást elősegítő alkotóelemeinek, a vérlemezkék számának vérvizsgálattal kimutatott csökkenése; ez vérzést vagy véraláfutást okozhat;
- fáradtság;
- szédülés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a bilirubin (a vérfesték sárga színű bomlásterméke) szintjének megemelkedése a vérben (lásd 2. pont, „A májfunkció ellenőrzése”);
- emelkedett vércukorszint (hiperglikémia);
- csökkent étvágy;
- a vér alacsony foszfátszintje, amit vérvizsgálattal mutatnak ki (hipofoszfatémia); ez zavartságot vagy izomgyengeséget okozhat;
- légzési nehézség;
- a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásával járó betegség.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Voranigo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Voranigo?

A készítmény hatóanyaga a vorazidenib.

- Voranigo 10 mg: 10 mg vorazidenibet tartalmaz filmtablettaként (hemicitromsav-hemihidrát formában).
- Voranigo 40 mg: 40 mg vorazidenibet tartalmaz filmtablettaként (hemicitromsav-hemihidrát formában).

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium, szilicizált mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát (E470b) és nátrium-laurilszulfát (E487),

- Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), laktóz-monohidrát és makrogol (E1521)
- Nyomtatáshoz használt tinta: fekete vas-oxid (E172), propilénglikol (E1520) és hipromellóz (E464).

Lásd 2. pont „A Voranigo laktózt tartalmaz” és „A Voranigo nátriumot tartalmaz” című részeket.

Milyen a Voranigo külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

10 mg filmtabletta

- Fehér vagy törtfehér, kerek tabletták, egyik oldalán “10” nyomtatott felirattal.

40 mg filmtabletta

- Fehér vagy törtfehér, hosszúkás tabletták, egyik oldalán “40” nyomtatott felirattal.

A Voranigo 30 tablettát és 3 nedvességmegkötő szerrel töltött zacskót tartalmazó, gyermekbiztos kupakkal lezárt tartályban kapható. A tartályok kartondobozba vannak csomagolva. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.