

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Voranigo 10 mg filmuhúðaðar töflur
Voranigo 40 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Voranigo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 0,60 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Voranigo 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur laktósaeinhýdrat sem jafngildir 2,39 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Voranigo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar töflur, 6 mm í þvermál, áletraðar með „10“ á annarri hlið.

Voranigo 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða beinhvítar, ílangar töflur, 14,8 mm langar og 6,3 mm breiðar, áletraðar með „40“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Voranigo sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við 2. stigs stjarnfrumnaæxli (astrocytoma) eða fágripluæxli (oligodendroglioma) sem eru aðallega án skuggamyndunar í myndgreiningu (non-enhancing) og með IDH1 R132 eða IDH2 R172 stökkbreytingu hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg, sem eingöngu hafa gengist undir inn grip með skurðaðgerð og ekki er þörf fyrir að beita tafarlaust geislameðferð eða krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefjast og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Áður en sjúklingur tekur Voranigo verður að vera búið að staðfesta ísósítrat dehydógenasa-1 (IDH1) R132 eða ísósítrat dehydógenasa-2 (IDH2) R172 stökkbreytingu með viðeigandi greiningarprófi. Greina á tilvist IDH1 R132 eða IDH2 R172 stökkbreytingar með CE-merktu *in vitro* greiningarprófi sem ætlað er til slíkrar greiningar. Ef CE-merkt *in vitro* greiningarpróf er ekki tiltækt á að greina IDH1 R132 eða IDH2 R172 stökkbreytingar með öðru gilduðu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Voranigo handa fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri er 40 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem vega a.m.k. 40 kg. Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum sem vega minna en 40 kg vegna skorts á klínískum upplýsingum um þennan sjúklingahóp.

Halda á meðferð áfram meðan klínískur ávinningur sést eða þangað til sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur.

Skammtar sem gleymast eða seinkar

Ef skammtur gleymist eða er ekki tekinn á venjulegum tíma á að taka hann eins fljótt og hægt er innan 6 klukkustunda frá því að taka átti skammtinn. Taka á næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.

Ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar frá því að taka átti skammtinn á að sleppa skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma.

Ef skammti er kastað upp á ekki að taka nýjan skammt til að bæta hann upp. Taka á töflurnar eins og venjulega daginn eftir.

Varúðarráðstafanir sem gera þarf fyrir lyfjagjöf og eftirlit

Framkvæma á heildarblóðfrumutalningu og mæla efni í blóðsýnum, þ.m.t. mælingar á lifrarensímum, áður en meðferð er hafin, aðra hvora viku fyrstu 2 mánuði meðferðarinnar, síðan mánaðarlega fyrstu 2 ár meðferðarinnar og eftir því sem klínískt tilefni er til eftir það. Nauðsynlegt getur verið að viðhafa tíðara og samfelld eftirlit með sumum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Nauðsynlegt getur verið að gera hlé á skömmtun eða minnka skammta, með tilliti til öryggis og þols hjá einstökum sjúklingum. Ráðlögð skammtaminnkunarþrep eru sýnd í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaminnkunarþrep

Skammtaþrep	Skammtur og skammtaáætlun	Fjöldi og styrkleiki taflna
Upphafsskammtur	40 mg einu sinni á dag	Ein 40 mg tafla / einu sinni á dag
Fyrsta skammtaminnkun	20 mg einu sinni á dag	Tvær 10 mg töflur / einu sinni á dag
Önnur skammtaminnkun	10 mg einu sinni á dag	Ein 10 mg tafla / einu sinni á dag

Ráðlagðar skammtabreytingar á Voranigo og viðbrögð við aukaverkunum eru sýnd í töflu 2.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar á Voranigo og viðbrögð við aukaverkunum

Aukaverkun	Alvarleiki ^a	Viðbrögð og skammtabreytingar
Eituráhrif á lifur (Hækkun á gildi ALAT eða ASAT) (sjá kafla 4.4)	1. stigs Hækkun á gildi ALAT eða ASAT í >efri mörk eðlilegra gilda til 3 x efri mörk eðlilegra gilda án samhliða gildis heildargallrauða >2 x efri mörk eðlilegra gilda	Halda á áfram meðferð með sömu skömmtum af Voranigo. Mæla á lifrarensím vikulega þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu <1. stigs.
	2. stigs Gildi ALAT eða ASAT >3 til 5 x efri mörk eðlilegra gilda án samhliða gildis heildargallrauða >2 x efri mörk eðlilegra gilda	<u>Fyrsta tilvik:</u> Gera á hlé á meðferð með Voranigo og mæla lifrarensím tvisvar í viku þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤1. stigs eða upphafsgildum er náð. - Ef bati næst á ≤28 dögum á að hefja meðferð með Voranigo á ný með sama skammti. - Ef bati næst á >28 dögum á að hefja meðferð með Voranigo á ný með minnkuðum skammti (sjá töflu 1). <u>Endurtekin tilvik:</u> Gera á hlé á meðferð með Voranigo og mæla lifrarensím tvisvar í viku þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤1. stigs eða upphafsgildum er náð og hefja síðan meðferð með Voranigo á ný með minnkuðum skammti (sjá töflu 1).
	3. stigs Gildi ALAT eða ASAT >5 til 20 x efri mörk eðlilegra gilda án samhliða gildis heildargallrauða >2 x efri mörk eðlilegra gilda	<u>Fyrsta tilvik:</u> Gera á hlé á meðferð með Voranigo og mæla lifrarensím tvisvar í viku þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤1. stigs eða upphafsgildum er náð. - Ef bati næst á ≤28 dögum á að hefja meðferð með Voranigo á ný með minnkuðum skammti (sjá töflu 1). - Ef bati næst ekki á ≤28 dögum á að hætta meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt. <u>Endurtekin tilvik:</u> Hætta á meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt og mæla lifrarensím tvisvar í viku þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤1. stigs eða upphafsgildum er náð.
	2. eða 3. stigs Hvaða gildi ALAT eða ASAT sem er >3 til 20 x efri mörk eðlilegra gilda með samhliða gildi heildargallrauða >2 x efri mörk eðlilegra gilda, ef aðrar augljósar skýringar finnast ekki. ^b	Hætta á meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt og mæla lifrarensím tvisvar í viku þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤1. stigs eða upphafsgildum er náð.
	4. stigs	Hætta á meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt og mæla lifrarensím tvisvar í viku

	Hvaða gildi ALAT eða ASAT sem er $>20 \times$ efri mörk eðlilegra gilda	þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤ 1 . stigs eða upphafsgildum er náð.
Aðrar aukaverkanir	3. stigs	<u>Fyrsta tilvik:</u> Gera á hlé á meðferð með Voranigo þar til áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu ≤ 1. stigs eða upphafsgildum er náð. Hefja á meðferð með Voranigo á ný með minnkuðum skammti (sjá töflu 1). <u>Endurtekin tilvik:</u> Hætta á meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt.
	4. stigs	Hætta á meðferð með Voranigo fyrir fullt og allt.

Skammstafanir: ALAT = alanín amínótransferasi; ASAT = aspartat amínótransferasi

^a Stig aukaverkana samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) viðmiðum, útgáfu 5.0.

^b Ef aðrar orsakir finnast á að íhuga að hefja aftur gjöf Voranigo í minni skömmtum (sjá töflu 1) þegar áhrifin hafa minnkað þannig að þau séu 1. stigs eða upphafsgildum er náð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að breyta upphafsskömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (áætlaðan gaukulsúnarhraði [eGFR] >40 ml/mín/1,73 m²). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum vorasidenibs eða umbrotsefnisins AGI-69460 hjá sjúklingum með eGFR ≤ 40 ml/mín/1,73 m² eða skerðingu á nýrnastarfsemi sem krefst skilunar. Ekki á að nota vorasidenib hjá sjúklingum með eGFR ≤ 40 ml/mín/1,73 m² og sjúklingum sem þurfa á skilun að halda (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er ráðlagt að breyta upphafsskömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungs alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum vorasidenibs eða AGI-69460 hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Vorasidenib á að nota með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi og fylgjast á náið með þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum á aldrinum 12 ára til <18 ára (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Voranigo er til inntöku.

Taka á töflurnar einu sinni á dag, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Sjúklingar eiga ekki að neyta fæðu a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða 1 klukkustund eftir töku Voranigo (sjá kafla 5.2). Gleypa á töflurnar heilar með glasi af vatni og ekki má kljúfa þær, mylja eða tryggja, þar sem engin gögn liggja fyrir sem staðfesta að aðgengi lyfsins sé svipað ef átt er við töflurnar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á lifur

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á gildum lifrarensíma, þ.m.t. alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) í >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, ásamt hækkun á heildargallrauða í >2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda, hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með vorasideníbi (sjá kafla 4.8). Lifrabíln og lifrardrep sást hjá einum sjúklingi sem fengið hafði meðferð með vorasideníbi og sjálfsónæmislifrabólga sást hjá einum sjúklingi sem fengið hafði meðferð með vorasideníbi.

Mæla á lifrarensím (þ.m.t. ALAT, ASAT og gamma-glútamýl transferasa (GGT)) og heildargallrauða áður en meðferð er hafin, á 2 vikna fresti fyrstu 2 mánuði meðferðarinnar, síðan mánaðarlega fyrstu 2 ár meðferðarinnar og eftir því sem klínískt tilefni er til eftir það. Íhuga á vikulegt eftirlit með hækkunum á gildum ALAT eða ASAT í ≤3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda. Gera á hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt, eftir því hve alvarleg frávik í gildum lifrarensíma eru (sjá kafla 4.2).

Hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum

Niðurstöður úr dýrarannsóknnum benda til hugsanlegrar hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum (einkum á lifur, sjá kafla 5.3). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa enn ekki verið gerðar og niðurstöður varðandi öryggi úr klínískum langtímarannsóknum eru ófullnægjandi. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir

Vorasidenib getur skaðað fóstur ef lyfið er notað á meðgöngu. Ráðlagt er að framkvæma þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð hefst. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu. Ráðleggja á konum sem fyrirhuga að verða þungaðar að leita ráðgjafar um barneignir.

Vorasidenib getur dregið úr þéttni hormónagetnaðarvarna og því er ráðlagt að nota samhliða sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Karlkyns sjúklingar

Karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu. Karlar ættu að leita ráðgjafar um frýstingu sæðis áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vorasideníbs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Vorasidenib á að nota með varúð handa sjúklingum sem fyrir eru með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og fylgjast á náið með þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum eða öryggi vorasideníbs við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \leq 40$ ml/mín/1,73 m²) eða skerðingu á nýrnastarfsemi sem krefst skilunar. Ekki á að nota vorasidenib hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Laktósi

Voranigo inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna er vorasidenib öflugur virkir með tilliti til virkjunar PXR-viðtaka og getur haft áhrif á útsetningu í plasma fyrir lyfjum sem eru gefin samhliða og eru umbrotin eða flutt af ensímum eða flutningspróteinum sem PXR stýrir tjáningu á.

Áhrif annarra lyfja á vorasidenib

Öflugir CYP1A2 hemlar

Samhliða gjöf vorasidenibs og öflugra CYP1A2 hemla (flúvoxamíns og cíprófloxacíns) getur aukið þéttni vorasidenibs í plasma. Forðast á samhliða notkun öflugra CYP1A2 hemla og íhuga önnur meðferðarúrræði en öflugra CYP1A2 hemla meðan á meðferð með vorasidenibi stendur.

Í rannsókn á milliverkunum *in vivo* jók samhliða gjöf 20 mg af vorasidenibi og öflugs CYP1A2 hemils (500 mg af cíprófloxacín tvisvar á dag í 14 daga) hámarksþéttni vorasidenibs í plasma (C_{max}) um 29% og flatarmál undir tíma-þéttni ferli í plasma (AUC) um 153%.

Miðlungi öflugir CYP1A2 virkjar

Samhliða gjöf vorasidenibs og miðlungi öflugra CYP1A2 virkja (fenýtóíns og rifampicíns) getur minnkað þéttni vorasidenibs í plasma. Íhuga á önnur meðferðarúrræði en miðlungi öflugra CYP1A2 virkja meðan á meðferð með vorasidenibi stendur.

Lyf sem draga úr magasýru

Enginn munur á lyfjahvörfum vorasidenibs sem skipti máli klínískt sást eftir samhliða gjöf vorasidenibs og magasýruminnkandi lyfsins ómeprazóls.

Áhrif vorasidenibs á önnur lyf

Hvarfefni cytókróm P450 (CYP) með þröngan lækningalegan stuðul

Samhliða gjöf vorasidenibs og hvarfefna CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4 með þröngan lækningalegan stuðul (þ.m.t. amitriptylín, alfentaníl, karbamazepín, ciklósporín, dosulepín, everólímus, fentanýl, fosfenýtóín, ífosfamíð, imípramín, fenóbarbital, fenýtóín, pímozíð, kínidín, sírólímus, takrólímus, tamoxifen, trímipramín, valpróínsýra og warfarín, ekki tæmandi upptalning) getur minnkað þéttni þessara lyfja í plasma. Forðast á samhliða notkun hvarfefna fyrir þessi ensím með þröngan lækningalegan stuðul hjá sjúklingum sem fá vorasidenib.

Næm hvarfefni CYP-ensíma, sem ekki eru með þröngan lækningalegan stuðul

Samhliða gjöf vorasidenibs og næmra (sensitive) hvarfefna CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP3A4 sem ekki eru með þröngan lækningalegan stuðul (þ.m.t. búprópíón, búspírón, celecoxíb, darúnavír, íbrútíníð, midazolám, repagliníð, sakvínavír, típranavír og tríazólám, ekki tæmandi upptalning) getur minnkað þéttni þessara lyfja í plasma. Íhuga á önnur meðferðarúrræði en næm hvarfefni fyrir þessi ensím meðan á meðferð með vorasidenibi stendur.

Milliverkanir við flutningsprótein

In vitro hamlar vorasidenib virkni BCRP (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við gjöf vorasidenibs samhliða hvarfefnum BCRP (þ.m.t. rósuvasatín, ekki tæmandi upptalning).

Hormónagetnaðarvarnir

Vorasidenib getur dregið úr þéttni hormónagetnaðarvarna og því er ráðlagt að nota samhliða sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir

Ráðlagt er að framkvæma þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með vorasidenibi hefst (sjá kafla 4.4).

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu. Þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum vorasidenibs á umbrot og verkun hormónagetnaðarvarnalyfja með altæka verkun á að nota sæðishindrandi getnaðarvarnir til viðbótar öðrum getnaðarvörnum til að forðast þungun (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðganga

Engin eða takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun vorasidenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á þroska fósturvísa og fóstura (sjá kafla 5.3).

Ekki á að nota vorasidenib á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar en nota ekki getnaðarvarnir. Ráðleggja á konum sem geta orðið þungaðar og körlum sem eiga maka sem getur orðið þungaður varðandi hugsanlega hættu fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort vorasidenib eða umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólki. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif vorasidenibs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á æxlunarfæri komu í ljós við rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá karlkyns og kvenkyns dýrum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara áhrifa er ekki þekkt. Ráðleggja á karlkyns og kvenkyns sjúklingum sem fyrirhuga að eignast barn að leita sér ráðgjafar varðandi barneignir og karlkyns sjúklingar ættu að leita sér ráðgjafar um varðveislu sæðis áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vorasidenib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir, að meðtöldum frávikum í rannsóknaniðurstöðum, voru hækkað gildi ALAT (59,3%), hækkað gildi ASAT (45,5%), hækkað gildi GGT (37,7%), þreyta (36,5%) og niðurgangur (24,6%).

Algengustu ≥ 3 . stigs aukaverkanir voru hækkað gildi ALAT (9,6%), hækkað gildi ASAT (4,2%) og hækkað gildi GGT (3,0%).

Alvarlegar aukaverkanir vegna hækkaðs gildis ALAT komu fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu Voranigo.

Tilkynnt var um að notkun vorasidenibs hefði verið hætt fyrir fullt og allt hjá 3,0% sjúklinga vegna ≥ 3 . stigs hækkunar á gildi ALAT.

Gert var hlé á skömmun vegna aukaverkana hjá 18,6% sjúklinga sem fengu meðferð með vorasidenibi. Algengustu aukaverkanir sem kröfðust þess að hlé væri gert á skömmun voru hækkað gildi ALAT (14,4%) og hækkað gildi ASAT (6,0%).

Skammtar af vorasidenibi voru minnkaðir vegna aukaverkunar hjá 9,6% sjúklinga. Algengasta aukaverkun sem krafðist þess að skammtar væru minnkaðir var hækkað gildi ALAT (7,8%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vorasidenibi eru taldar upp í töflu 3 samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og tíðni.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vorasidenibi í INDIGO rannsókninni (rannsókn AG881-C-004) (N=167)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Fækkun blóðflagna ^a
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðsykurhækkun
		Minnkuð matarlyst
		Blóðfosfatlækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur
		Kviðverkur
	Algengar	Vélindabakflæði
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkað gildi alanín aminótransferasa ^a
		Hækkað gildi aspartat aminótransferasa ^a
		Hækkað gildi gamma-glútamýl transferasa ^a
	Algengar	Hækkað gildi alkalísks fosfatasa ^a
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta

^a Frávik í rannsóknaniðurstöðum er skilgreint sem nýtt frávik eða frávik sem versnar um a.m.k. eitt stig frá upphafsgildi, eða ef upphafsgildi er ekki þekkt.

Lýsing valinna aukaverkana

Lífur og gall

Í AG881-C-004 rannsókninni kom hækkun á gildi ALAT í >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda fram hjá 18,6% og hækkun á gildi ASAT í >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda fram hjá 8,4% þeirra 167 sjúklinga sem fengu meðferð með vorasideníbi. Meðal þessara sjúklinga voru 1,2% með samhliða hækkun á gildum ALAT eða ASAT í >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda og hækkun á heildargallrauða í >2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda. Hækkun á gildum lifrarensíma og gallrauða var tímabundin og gekk til baka að hluta eða til fulls þegar skömmtum var breytt eða meðferð hætt fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.4). Lífurabilun og lifrardrep sáust hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð með vorasideníbi og sjálfsónæmislífurabólga sást hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð með vorasideníbi (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Við ofskömmtun er líklegt að eitúráhrif birtist sem versnun aukaverkana sem tengjast vorasideníbi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum og veita þeim viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun vorasideníbs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XM04.

Verkunarháttur

Vorasidenib er hemill sem beinist að stökkbreyttum IDH1 og IDH2 ensímum. Hjá sjúklingum með stjarnfrumnaæxli (astrocytoma) eða fágripluæxli (oligodendroglioma) valda stökkbreytingar í IDH1 og IDH2 offramleiðslu krabbameinsvaldandi umbrotsefnisins 2-hýdroxýglútarats (2-HG), sem leiðir til skertrar frumusérhæfingar sem stuðlar að myndun krabbameins. Hömlun vorasideníbs á virkni stökkbreyttra IDH1 og IDH2 próteina kemur í veg fyrir óeðlilega myndun 2-HG, sem leiðir til þess að illkynja frumur sérhæfast og hægir á vexti þeirra. Forklínískar rannsóknir til að kanna hvort vorasidenib gæti dregið úr stærð æxla voru ekki gerðar.

Lyfhrif

Sýnt var fram á að lækningalegur dagskammtur af vorasideníbi minnkaði þéttni 2-HG í æxlum hjá einstaklingum með taugatróðsæxli (glioma) með stökkbreytingum í IDH1 eða IDH2.

Verkun og öryggi

Lagt var mat á verkun og öryggi við notkun vorasideníbs í INDIGO rannsókninni, slembiraðaðri (1:1), fjölsetra, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var hjá 331 fullorðnum einstaklingum og unglingum ≥ 12 ára sem vógu ≥ 40 kg. Gjaldgengir sjúklingar þurftu að vera með 2. stigs stjarnfrumuæxli eða fágripluæxli, skilgreint samkvæmt viðmiðum WHO 2016, með R132 stökkbreytingu í IDH1 eða R172 stökkbreytingu í IDH2, þar sem eingöngu hafði verið reynt að vinna bug á meininu með skurðaðgerð, þ.m.t. töku vefjasýna, fjarlægingu að hluta til (sub-total resection) eða fjarlægingu í heild (gross-total resection), og ekki var þörf fyrir að beita tafarlaust geislameðferð

eða krabbameinslyfjum, að mati rannsakanda. Sjúklingar með sjúkdóm sem unnt var að meta með segulómun, var mælanlegur, en án skuggamyndunar í myndgreiningu (non-enhancing), staðfest af blindaðri og óháðri matsnefnd, voru teknir inn í rannsóknina. Leyft var að taka sjúklinga með sjúkdóm með skuggamyndun í myndgreiningu, staðfest af miðlægri matsnefnd, inn í rannsóknina að því tilskildu að skuggamyndunin væri óveruleg, ekki hnútótt (non-nodular), ekki mælanleg og hefði ekki breyst milli síðustu tveggja skimana. Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð við krabbameini, þ.m.t. meðferð með krabbameinslyfjum eða geislameðferð, voru útilokaðir frá þátttöku í INDIGO rannsókninni. IDH1 og IDH2 stökkbreytingar voru greindar framskyggnt með Oncomine Dx Target prófi.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort 40 mg af vorasidenibi til inntöku einu sinni á dag eða samsvarandi lyfleysu, þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt myndgreiningu eða eituráhrif urðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir 1p19q stöðu samkvæmt greiningu á hverju rannsóknasetri (samúrfelling (co-deleted) eða ekki) og stærð æxlisins við upphaf rannsóknarinnar (þvermál ≥ 2 cm eða < 2 cm). Sjúklingar sem var slembiraðað til að fá lyfleysu fengu að skipta yfir í meðferð með vorasidenibi eftir að versnun sjúkdómsins hefði verið staðfest með myndgreiningu, að því tilskildu að ekki væri þörf fyrir að beita tafarlaust geislameðferð eða krabbameinslyfjum, að mati rannsakanda.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt myndgreiningu að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar samkvæmt aðlöguðum RANO-LGG viðmiðum (Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma) (eingöngu versnun samkvæmt myndgreiningu).

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Meðal þeirra 168 sjúklinga sem slembiraðað var til að fá vorasidenib var miðgildi aldurs 41 árs (á bilinu 21 til 71 árs) og voru 98,8% á aldrinum 18-64 ára. Einum sjúklingi á barnsaldri, 16 ára, var slembiraðað til að fá lyfleysu og engum sjúklingi yngri en 18 ára var slembiraðað til að fá vorasidenib. Meirihluti sjúklinga var karlkyns (60,1%), 74,4% voru af hvítum kynstofni, 3,0% voru af asískum kynstofni, 1,2% voru af dökkum kynstofni, 1,2% voru af öðrum kynstofni og kynstofn var ekki skráður fyrir 19,6%. 53,6% voru með Karnofsky færnistig 100, 45,8% voru með Karnofsky færnistig 90-80 og 0,6% voru með Karnofsky færnistig 70-60. Flestir sjúklingar höfðu gengist undir a.m.k. eina skurðaðgerð við taugatróðsæxli (75%) og 25% höfðu gengist undir ≥ 2 fyrri skurðaðgerðir. Í báðum hópunum samanlagt voru 95% sjúklinga með R132 stökkbreytingu í IDH1 og 5% voru með R172 stökkbreytingu í IDH2.

Niðurstöður varðandi verkun fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eru teknar saman í töflu 4 og mynd 1.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun úr INDIGO rannsókninni (AG881-C-004 rannsóknin)

Mælibreyta fyrir verkun	Voranigo 40 mg á dag (n=168)	Lyfleysa (n=163)
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Fjöldi tilvika, n (%) Versnandi sjúkdómur Dauðsfall	47 (28,0) 0	88 (54,0) 0
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms, mánuðir (95% öryggismörk)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-gildi^c	0,000000067	

Skammstafanir: NE = Ekki unnt að meta

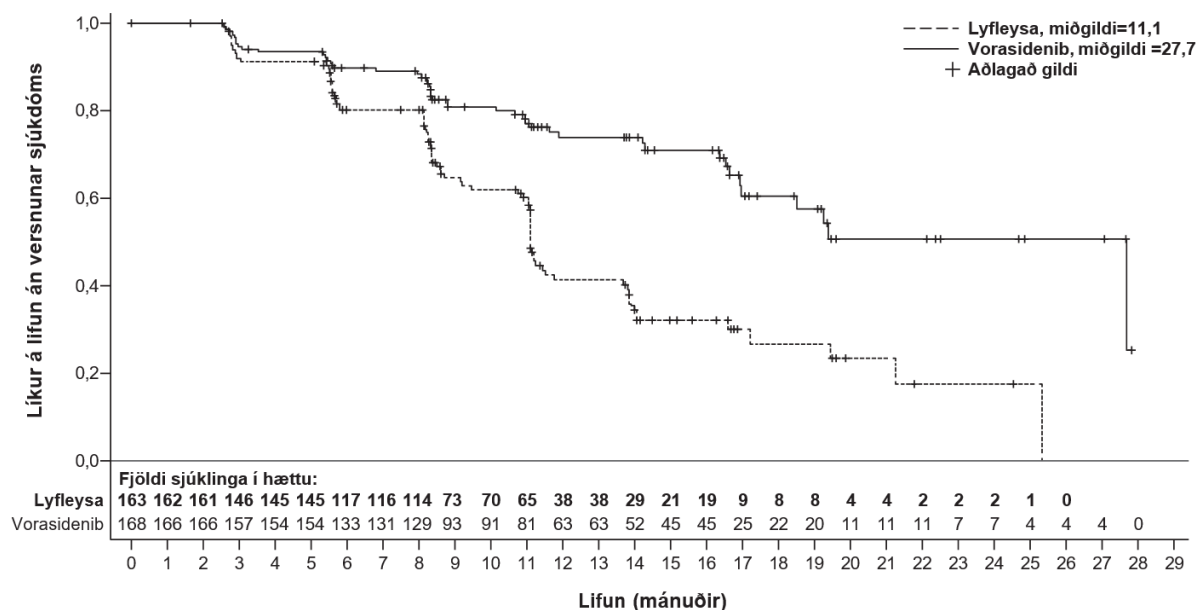
Greiningarþýðið tók til allra sjúklinga sem hafði verið slembiraðað.

^a 95% öryggismörk fyrir miðgildið voru reiknuð með aðferð Brookmeyer og Crowley.

^b Metið með Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu, aðlöguðu samkvæmt eftirtöldum lagskiptingarþáttum: 1p19q stöðu og stærð æxlis við upphaf rannsóknarinnar.

^c Metið með einhliða lagskiptu log-rank prófi. Lifun án versnunar sjúkdóms var prófuð með einhliða α -stigi verkunar sem nam 0,000359, byggt á uppfærðum verkunarmörkum sem svöruðu til 82% upplýsingahlutfallsins (information fraction).

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar í INDIGO rannsókninni



Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt blindaðri og óháðri matsnefnd, sem framkvæmd var þegar 96% tilvika höfðu orðið (N = 158), staðfesti ávinning af notkun vorasidenibs borið saman við lyfleysu (áhættuhlutfall: 0,35 [95% öryggismörk: 0,25; 0,49]). Eftir 24 mánuði var tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms 59% (95% öryggismörk: 48,4; 67,8) í hópnum sem fékk vorasidenib og 26% (95% öryggismörk: 17,9; 35,3) í hópnum sem fékk lyfleysu. Ekki var unnt að meta miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% öryggismörk: 22,1; NE) í hópnum sem fékk vorasidenib en í hópnum sem fékk lyfleysu var það 11,4 mánuðir (95% öryggismörk: 11,1; 13,9).

Börn

Unglingar frá 12 ára til innan við 18 ára

Notkun vorasidenibs handa sjúklingum á aldrinum 12 ára til allt að 18 ára með stjarnfrumuæxli eða fágripluæxli með stökkbreytingum í IDH1 og IDH2 er studd af gögnum um lyfjahvörf sem sýndu að aldur hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf vorasidenibs (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf vorasidenibs hafa verið skilgreind hjá sjúklingum með lággráðu taugatróðsæxli, með stökkbreytingu í IDH1 eða IDH2, og hjá heilbrigðum einstaklingum. Lyfjahvörf vorasidenibs eru svipuð hjá sjúklingum með lággráðu taugatróðsæxli og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Frásög

Eftir stakan 40 mg skammt til inntöku var miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) fyrir vorasidenib 2,0 klukkustundir, margfeldismeðaltal (geometric mean) C_{max} var 75,4 ng/ml (frávikshlutfall%: 44) og margfeldismeðaltal AUC var 2.860 klst*ng/ml (frávikshlutfall%: 56). Við jafnvægi var margfeldismeðaltal C_{max} fyrir vorasidenib 133 ng/ml (frávikshlutfall%: 73) og margfeldismeðaltal AUC var 1.988 klst*ng/ml (frávikshlutfall%: 95). Hjá flestum sjúklingum kom fram annar þéttitoppur í plasma innan 24 klukkustunda eftir gjöf lyfsins, en hann var lægri en gildi C_{max} 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins. Þó nýting hafi ekki verið ákvörðuð beint er áætlað að frásög vorasidenibs í 40 mg filmuhúðuðu töflunum sé miðlungi mikið eða mikið.

Uppsöfnunarhlutfall var u.þ.b. 3,8 fyrir C_{max} og 4,4 fyrir AUC. Jafnvægi þéttni í plasma náðist eftir skömmtun einu sinni á dag í 2 til 3 vikur.

Meðalgildi C_{max} jókst 3,1-falt og meðalgildi AUC jókst 1,4-falt þegar vorasidenib var gefð með fituríkri máltíð. Gjöf vorasidenibs með fitulítilli máltíð olli því að C_{max} fyrir vorasidenib jókst 2,3-falt og AUC fyrir vorasidenib jókst 1,4-falt (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Meðaltal sýnilegs dreifingarrúmmáls vorasidenibs er 3.930 l (frávikshlutfall%: 40). Dreifingarrúmmál vorasidenibs eftir stakan 0,1 mg örskammt í bláð er 1.110 l. Það hlutfall sem var bundið próteinum í plasma var 97% fyrir vorasidenib og 87% fyrir AGI-69460. Bæði vorasidenib og AGI-69460 bindast frekar við albúmín í sermi en alfa-1 súrt glýkóprótein. Hlutfall milli þéttni vorasidenibs í blóði og plasma er 0,87, hlutfall milli þéttni AGI-69460 í blóði og plasma er 1,38 og hlutfall milli þéttni vorasidenibs í heilaæxli og plasma er 1,6.

Umbrot

Vorasidenib er einkum umbrotið af CYP1A2, með hverfandi eða óverulegri þátttöku CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5. Aðrar umbrotsleiðir en með þátttöku CYP geta verið ábyrgar fyrir allt að 30% af úthreinsun vorasidenibs um lifur.

AGI-69460 er neðanvert (downstream) virkt umbrotsefni vorasidenibs. Eftir inntöku staks 40 mg skammts af vorasidenibi var sýnilegur T_{max} fyrir umbrotsefnið AGI-69460 336 klukkustundir, sýnilegt margfeldismeðaltal C_{max} var 3,32 ng/ml (frávikshlutfall%: 55,6) og margfeldismeðaltal AUC_{0-1} var 1.172 klst*ng/ml (frávikshlutfall%: 61). Við jafnvægi var margfeldismeðaltal $C_{min,ss}$ fyrir AGI-69460 111 ng/ml (frávikshlutfall%: 58) og margfeldismeðaltal AUC_{0-4} á degi 1 í meðferðarlotu 2 var 190 klst*ng/ml (frávikshlutfall%: 90).

Milliverkanir

In vitro hefur vorasidenib öflug virkjandi áhrif á næm hvarfefni fyrir CYP3A4 og miðlungi mikil virkjandi áhrif á næm hvarfefni fyrir CYP2B6 og CYP2C19 (sjá kafla 4.5).

In vitro gögn benda til þess að vorasidenib hafi hamlandi áhrif á BCRP. Vorasidenib hefur ekki hamlandi áhrif á P-gp (P-glýkóprótein) eða (OATP)1B1 flutningsprótein (organic anion transporting polypeptide) í lifur. *In vitro* hefur AGI-69460 hamlandi áhrif á BCRP og OATP1B3.

Vorasidenib er ekki hvarfefni fyrir P-gp, BCRP eða OATP1B1 eða OATP1B3 flutningsprótein í lifur.

Brotthvarf

U.þ.b. 89% af gefnum skammti af geislamerktu vorasidenibi, sem gefið var sem duft í hylki, með nýtingu sem nam < 34%, endurheimtist á 44 dögum, þar af 85% í hægðum og 4,5% í þvagi. Megnið af þeirri geislavirkni sem endurheimtist í hægðum var í óbreyttu vorasidenibi (55%), en ekkert óbreytt vorasidenib greindist í þvagi.

Meðaltal endanlegs helmingunartíma vorasidenibs er 238 klukkustundir (frávikshlutfall%: 57), helmingunartími er 63,2 klukkustundir (frávikshlutfall%: 75) og meðaltal sýnilegrar úthreinsunar er 14,0 l/klst (frávikshlutfall%: 56).

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir gjöf Voranigo eykst C_{max} og AUC fyrir vorasidenib hlutfallslega á skammtabilinu 10 til 40 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin áhrif á lyfjahvörf vorasidenibs sem skipta máli klínískt sáust hjá eldri sjúklingum, allt að 75 ára (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skerðing á nýrnastarfsemi ($eGFR > 40$ ml/mín/1,73 m²) hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf vorasidenibs. Lyfjahvörf vorasidenibs hjá sjúklingum með $eGFR \leq 40$ ml/mín/1,73 m² eða skerðingu á nýrnastarfsemi sem krefst skilunar eru óþekkt.

Skert lifrastarfsemi

Miðlungi mikil skerðing á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf vorasidenibs eða AGI-69460. Engar breytingar sem skiptu máli klínískt urðu á heildarþéttni vorasidenibs eða þéttni óbundins vorasidenibs (svipuð gildi C_{max} fyrir vorasidenib og aukning um 26,0% á AUC_{0-t} fyrir vorasidenib sáust, en minnkuð útsetning fyrir AGI-69460) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi eftir stakan 20 mg skammt af vorasidenibi. Lyfjahvörf vorasidenibs og AGI-69460 hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) eru óþekkt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Annað

Engin áhrif sem skiptu máli klínískt sáust á lyfjahvörf vorasidenibs eftir aldri (16 til 75 ára), kynþætti, þjóðaruppruna eða líkamsþyngd (43,5 til 168 kg). Útsetning fyrir vorasidenibi var 1,6-falt meiri hjá kvenkyns sjúklingum en karlkyns sjúklingum.

Gögn um lyfjahvörf sýndu að aldur hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf vorasidenibs. Talið er að útsetning fyrir vorasidenibi sé svipuð hjá fullorðnum og sjúklingum á unglingsaldri, 12 ára og eldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þau eituráhrif sem sást í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta beindust einkum að lifur, meltingarvegi, húð, nýrum, beinagrindarvöðvum, æxlunarfærum og mjólkurkirtlum.

Vorasidenib hafði ekki eituráhrif á erfðæfni í *in vitro* stökkbreytingaprófi í bakteríum (Ames prófi), *in vitro* prófi í örkjörnum úr eitilfrumum manna eða *in vivo* prófi í örkjörnum í beinmerg hjá rottum. AGI-69460, helsta umbrotsefnið í blóðrás, hafði ekki eituráhrif á erfðæfni í Ames prófi, í *in vitro* prófi í örkjörnum í mannaeitilfrumum né heldur í *in vivo* prófi í örkjörnum eða Comet prófi í beinmerg rotta.

Í 13 vikna rannsókninni á öpum sást offjölgun Kupffer-frumna við krufningu á fyrstu dýrum sem versnaði á tímabilinu sem ekkert lyf var gefið (recovery period) við útsetningu sem samsvarar 8-faldri útsetningu hjá mönnum. Auk þess benda niðurstöður úr rannsóknum á eituráhrifum á rottum til röskunar á hormónum. Slíkar niðurstöður geta bent til hugsanlegrar hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum. Ekki hafa enn verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum vorasidenibs.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum áhrifum vorasidenibs á frjósemi hjá dýrum. Áhrif sást á æxlunarfæri í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af vorasidenibi hjá rottum. Meðal aukaverkana á æxlunarfæri kvendýra voru rýrnun eggjastokka, legs, legháls og legganga og breytileiki í tíðahring. Hjá karlkyns rottum sást áhrif á eistnalyppur (frumuúrgangur), sáðblöðrur/blöðruhálskirtil (rýrnun) og eistu (þyngd, pípluvisnun). Þessar niðurstöður sást við minnsta skammt sem var rannsakaður, 5 mg/kg/dag í 13 vikna rannsókninni hjá rottum, sem leiddi til 26-falt meiri útsetningar en hjá mönnum við 50 mg daglegan skammt.

Vorasidenib olli eituráhrifum á fósturvísu og fóstur hjá ungafullum rottum og kaninum (aukin tíðni fósturvisnunar, seinkuð beinmyndun, vansköpun í nýrum og eistum hjá rottum). Þessi áhrif komu fram við skammta sem voru hlutfallslega stærri en hjá sjúklingum sem fá lækningalega dagskammta. Útsetningarhlutfall við NOAEL mörk (No Observed Adverse Effect Levels) fyrir þroska fósturvísu og fóstur hjá rottum og kaninum var 8,0 til 28,5 og 1,1 til 4,9, í þeirri röð, á meðgöngudögum 6 og 17 hjá rottum og á meðgöngudögum 6 og 19 hjá kaninum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríum kroskarmellósi

Kísilblandaður (silicified) örkristallaður sellulósi (inniheldur örkristallaðan sellulósa og vatnsfría kísilkvoðu)

Magnesíum sterat (E470b)

Natríum lárýlsúlfat (E487)

Filmuhúð töflu

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Makrógól (E1521)

Prentblek

Svart járnoxíð (E172)
Própýlen glýkól (E1520)
Hýprómellósi (E464)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvítt glas úr HDPE með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP) og hitainnsiglislagi úr pólýetýleni (PE), sem inniheldur þrjú smástykki úr HDPE með þurrkefni úr kísilhlaupi. Pakkning inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að þeir eigi ekki að gleypa þurrkefnið sem er í glasinu með töflunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Voranigo 10 mg filmhúðaðar töflur
vorasidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1912/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Voranigo 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Voranigo 10 mg filmuhúðaðar töflur
vorasidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1912/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Voranigo 40 mg filmhúðaðar töflur
vorasidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotuðum lyfjum á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1912/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Voranigo 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Voranigo 40 mg filmhúðaðar töflur
vorasidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga á ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1912/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Voranigo 10 mg filmuhúðaðar töflur

Voranigo 40 mg filmuhúðaðar töflur
vorasidenib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Voranigo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Voranigo
3. Hvernig nota á Voranigo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Voranigo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Voranigo og við hverju það er notað

Hvað er Voranigo og hvernig verkar það

Voranigo er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið vorasidenib.

Það er notað til meðferðar við tegundum krabbameins í heila sem nefnast stjarnfrumnaæxli (astrocytoma) eða fágripluæxli (oligodendroglioma) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg, þar sem eingöngu hefur verið reynt að vinna bug á meininu með skurðaðgerð og ekki er þörf fyrir að beita tafarlaust geislameðferð eða krabbameinslyfjum.

Lyfið er eingöngu notað ef krabbameinsfrumurnar eru með breytingar (stökkbreytingar) í genum sem stýra myndun próteina sem nefnast IDH1 eða IDH2. Læknirinn mun framkvæma próf til að kanna hvort þessar stökkbreytingar eru til staðar áður en meðferðin hefst. IDH1- og IDH2-próteinin gegna mikilvægu hlutverki í orkubúskap frumna og þegar IDH1- eða IDH2-genið eru stökkbreytt eru þessi prótein breytt og starfa ekki eðlilega. Þetta veldur breytingum á frumum sem geta leitt til myndunar krabbameins.

Virka efnið í Voranigo, vorasidenib, hindrar virkni óeðlilegu IDH1- og IDH2-próteinanna. Hjá sjúklingum með stjarnfrumuæxli eða fágripluæxli í heila starfa þessi prótein ekki eðlilega, sem veldur offramleiðslu á efni sem nefnist 2-hýdroxýglútarat (2-HG) og tekur þátt í ferlinu þegar eðlilegar frumur breytast í krabbameinsfrumur. Með því að hindra virkni þessara próteina stöðvar vorasidenib óeðlilega framleiðslu 2-HG, sem hægir á vexti krabbameinsins eða stöðvar hann.

2. Áður en byrjað er að nota Voranigo

Ekki má nota Voranigo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vorasidenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Voranigo er notað:

- ef þú ert með nýrnakvilla
- ef þú ert með lifrarkvilla

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Voranigo getur haft áhrif á hve vel lifrin starfar. Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn til að athuga hve vel lifrin starfar áður en þú færð meðferð með Voranigo og eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur. Ef þörf krefur gæti læknirinn minnkað skammtinn sem þú færð eða gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við eitthvað af eftirtöldu, sem geta verið ummerki eða einkenni lifrarkvilla:

- gullitun húðar eða augnhvítu (gula)
- dökkt þvag (telitað)
- minnkuð matarlyst
- verkur ofarlega hægra megin í kvið
- máttleysistilfinning eða mikil þreytutilfinning

Meðganga og getnaðarvarnir

Þetta lyf getur skaðað ófætt barn á meðgöngu. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Karlar sem nota Voranigo eiga einnig að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir að meðferðinni lýkur ef maki þeirra getur orðið þungaður (sjá „Getnaðarvarnir hjá konum og körlum“).

Börn

Ekki á að gefa börnum yngri en 12 ára þetta lyf. Notkun þess hjá þeim aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Voranigo

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Voranigo getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja og sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Voranigo.

Einkum er mikilvægt að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

Eftirtalin lyf geta aukið hættu á aukaverkunum af Voranigo með því að auka magn Voranigo í blóðinu:

- **Cíprófloxacín** (notað við bakteríusýkingum)
- **Flúvoxamín** (notað við þunglyndi)

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Voranigo með því að minnka magn Voranigo í blóðinu:

- **Rifampisín** (notað við berklum og tilteknum öðrum sýkingum)
- **Fenýtóín** (notað við flogaveiki)

Voranigo getur dregið úr verkun eftirtalinna lyfja með því að minnka magn þeirra í blóðinu:

- **Alfentaníl** (notað til verkjastillingar við skurðaðgerðir)
- **Karbamazepín, fosfenýtóín, fenóbarbital, fenýtóín** (notuð við flogum)
- **Cíklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus** (lyf sem notuð eru eftir líffæraígræðslu, til að halda ónæmiskerfi líkamans í skefjum)
- **Fentanýl** (notað við miklum verkjum)
- **Pímózíð** (notað við óeðlilegum hugsunum og tilfinningum)
- **Kínidín** (notað við óreglulegum hjartslætti)
- **Ibrutinib, ifosfamíð, tamoxifen** (notuð við tilteknum tegundum krabbameins)

- **Búspírón** (notað við kvillum í taugakerfi og/eða við kvíða)
- **Darunavír, sakvínavír, tipranavír** (lyf sem notuð eru við HIV-sýkingu)
- **Míðazólám, tríazólám** (notuð til að sofna og/eða við kvíða)
- **Amitriptylín, dósulepín, ímipramín, trímipramín** (notuð við þunglyndi)
- **Búprópíón** (notað til að hætta að reykja)
- **Celecoxib** (notað við liðagigt)
- **Repagliníð** (notað við sykursýki)
- **Rósuvastatín** (notað til að lækka kólesteról gildi í blóði)
- **Valpróínsýra** (notað við flogaveiki)
- **Warfarín** (notað við blóðtöppum)
- **Hormónagetnaðarvarnir** (getnaðarvarnalyf, svo sem pillan). Sjá kaflann „Getnaðarvarnir hjá konum og körlum“ hér fyrir neðan.

Ekki er öruggt að ofantalin lyf séu einu lyfin sem geta milliverkað við Voranigo. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru tekin.

Meðganga

Ekki á að nota Voranigo á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað ófætt barn. Læknirinn á að framkvæma þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin hjá þeim.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað. Konur sem verða þungaðar meðan þær taka Voranigo eiga að hafa samband við lækni sinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust.

Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Ekki á að nota Voranigo á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað ófætt barn. Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Voranigo stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu. Voranigo getur komið í veg fyrir eðlilega verkun hormónagetnaðarvarna (svo sem getnaðarvarnataflna, getnaðarvarnaplásturs eða hormónagetnaðarvarnar sem er komið fyrir í líkamanum). Ef þú eða maki þinn notið hormónagetnaðarvörn þurfið þið einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn (svo sem smökk eða hettu) til að forðast þungun.

Ræðið við lækinn eða hjúkrunarfræðing um hvaða getnaðarvarnir henta þér og maka þínum.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Voranigo berst í brjóstamjólk. Ekki á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Voranigo stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Voranigo getur haft áhrif á getu þína til að eignast barn. Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Voranigo hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Voranigo inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (sem er að finna í mjólk og mjólkurvörum). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Voranigo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Voranigo

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglínga (12 ára og eldri) er:

- Sjúklingar sem vega a.m.k. 40 kg eiga að taka inn **40 mg (eina 40 mg töflu)** einu sinni á dag.
- Sjúklingar sem vega minna en 40 kg eiga ekki að taka Voranigo.

Ef tilteknað aukaverkanir koma fram meðan þú tekur Voranigo (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) gæti lækurinn minnkað skammtinn sem þú tekur eða gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Voranigo nema ræða það fyrst við lækinn.

Hvernig og hvenær á að taka Voranigo

- Voranigo er tekið inn einu sinni á dag. Reyndu að taka lyfið á sama tíma á hverjum degi.
- Gleypa á töfluna heila með glasi af vatni. Ekki á að kljúfa, mylja eða tyggja töfluna; hugsanlegt er að þú fái ekki allan skammtinn sem þú þarft nema þú gleypir heila töflu.
- Ekki borða í a.m.k. 2 klukkustundir fyrir og 1 klukkustund eftir að þú tekur töfluna.
- Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt átt þú ekki að taka annan skammt. Taktu næsta skammt á áætluðum tíma.

Ekki gleypa ílátið með þurrkefninu, sem er í töfluglasinu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust. Þú gætir þurft á bráðri lækisáðstoð að halda.

Ef gleymist að taka Voranigo

Gætið þess vel að missa ekki úr skammt af Voranigo. Ef minna en 6 klukkustundir eru síðan þú áttir að taka skammt þegar þú manst eftir því skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og taka síðan næsta skammt á áætluðum tíma. Ef meira en 6 klukkustundir eru síðan þú áttir að taka skammt þegar þú manst eftir því skaltu sleppa skammtinum og taka síðan næsta skammt á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota Voranigo

Ekki hætta að taka Voranigo nema lækurinn gefi fyrirmæli um það. Það er mikilvægt að taka Voranigo á hverjum degi eins lengi og lækurinn ávísar lyfinu fyrir þig.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

Alvarlegar aukaverkanir

Ef vart verður við einhverjar alvarlegar aukaverkanir á að hætta að taka lyfið og láta lækinn vita tafarlaust. Læknirinn gæti minnkað skammtinn, gert hlé á meðferðinni eða hætt henni fyrir fullt og allt.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukið magn lifrarensíma í blóðinu, samkvæmt mælingum á blóðsýnum (sjá kafla 2, „Eftirlit með lifrarstarfsemi“)

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kviðverkur (magaverkur)
- Niðurgangur
- Minnkaður fjöldi blóðflagna, sem taka þátt í storknun blóðs, samkvæmt mælingum á blóðsýnum; þetta getur valdið blæðingum eða mari
- Þreyta
- Sundl (svimi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hækkuð blóðsykurgildi (blóðsykurhækkun)
- Minnkuð matarlyst
- Lítil þéttni fosfats í blóðinu samkvæmt mælingum á blóðsýnum (blóðfosfatlækkun); þetta getur valdið ringlun og máttleysi í vöðvum
- Öndunarerfiðleikar
- Kvilli þar sem magasýra berst upp í vélindað (vélindabakflæði)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Voranigo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Voranigo inniheldur

Virka innihaldsefnið er vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).
- Voranigo 40 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af vorasidenibi (sem hemisítrónusýru, hemihýdrat).

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460), natríum kroskarmellósi, kísilblandaður (silicified) örkristallaður sellulósi, magnesíum sterat (E470b) og natríum lárýlsúlfat (E487)
 - Filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat og makrógól (E1521)
 - Prentblek: svart járnnoxíð (E172), própýlen glýkól (E1520) og hýprómellósi (E464)
- Sjá kafla 2 „Voranigo inniheldur laktósa“ og „Voranigo inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Voranigo og pakkningastærðir

10 mg filmuhúðaðar töflur

- Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar töflur, áletraðar með „10“ á annarri hlið.

40 mg filmuhúðaðar töflur

- Hvítar eða beinhvítar, ílangar töflur, áletraðar með „40“ á annarri hlið.

Voranigo er fáanlegt í plastglösum með barnaöryggisloki, sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur og 3 smástykki með þurrkefni. Glösin eru í pappaðskjum. Hver askja inniheldur 1 glas.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.