

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voranigo 10 mg compresse rivestite con film

Voranigo 40 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Voranigo 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

#### *Eccipienti con effetto noto*

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato, equivalente a 0,60 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

### Voranigo 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

#### *Eccipienti con effetto noto*

Ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato, equivalente a 2,39 mg di lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

### Voranigo 10 mg compresse rivestite con film

Comprese rotonde di colore da bianco a bianco sporco con diametro di 6 mm, con inciso "10" su un lato.

### Voranigo 40 mg compresse rivestite con film

Comprese oblunghe di colore da bianco a bianco sporco, con una lunghezza di 14,8 mm e una larghezza di 6,3 mm, con inciso "40" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Voranigo come monoterapia è indicato per il trattamento dell'astrocitoma o dell'oligodendroglioma di Grado 2 prevalentemente non captante con mutazione IDH1 R132 o IDH2 R172 in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 40 kg trattati solo con intervento chirurgico e che non necessitano nell'immediato di radioterapia o chemioterapia (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di assumere Voranigo, i pazienti devono avere la conferma di una mutazione dell'isocitrato deidrogenasi-1 (IDH1) R132 o dell'isocitrato deidrogenasi-2 (IDH2) R172 mediante un test diagnostico appropriato. La presenza di una mutazione IDH1 R132 o IDH2 R172 deve essere valutata con un test diagnostico in vitro (IVD) marcato CE con la corrispondente destinazione d'uso. Se l'IVD con marchio CE non è disponibile, la mutazione IDH1 R132 o IDH2 R172 deve essere valutata con un test alternativo convalidato.

### Posologia

La dose raccomandata di Voranigo negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età è di 40 mg una volta al giorno per i pazienti che pesano almeno 40 kg. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia nei pazienti di peso inferiore a 40 kg, a causa della mancanza di dati clinici in questa popolazione.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non è più tollerato dal paziente.

### Dosi saltate o in ritardo

Se una dose viene saltata o non viene assunta all'ora consueta, deve essere assunta il più presto possibile, entro 6 ore dalla dose saltata. La dose successiva deve essere assunta all'ora prevista.

Se una dose viene dimenticata per più di 6 ore, deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta all'ora regolarmente programmata.

Se una dose viene vomitata non devono essere assunte compresse in sostituzione. Le compresse devono essere assunte come di consueto il giorno successivo.

### Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione e monitoraggio

L'emocromo completo e gli esami ematochimici, compresi gli enzimi epatici, devono essere valutati prima di iniziare il trattamento, ogni due settimane durante i primi 2 mesi e poi una volta al mese per i primi 2 anni di trattamento, e successivamente secondo le indicazioni cliniche. Alcuni pazienti possono richiedere un monitoraggio più frequente e continuo (vedere paragrafo 4.4).

### Modifiche della dose in caso di reazioni avverse

L'interruzione o la riduzione della dose possono essere necessarie in base alla sicurezza e alla tolleranza del singolo paziente. I livelli di riduzione della dose raccomandati sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1: Livelli di riduzione della dose raccomandati**

| Livello della dose           | Dose e frequenza di somministrazione | Numero e dosaggio delle compresse            |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Dose iniziale                | 40 mg una volta al giorno            | Una compressa da 40 mg / una volta al giorno |
| Prima riduzione della dose   | 20 mg una volta al giorno            | Due compresse da 10 mg / una volta al giorno |
| Seconda riduzione della dose | 10 mg una volta al giorno            | Una compressa da 10 mg / una volta al giorno |

Le modifiche della dose raccomandate di Voranigo e la gestione delle reazioni avverse sono riportate nella Tabella 2.

**Tabella 1: Modifiche della dose raccomandate di Voranigo e gestione delle reazioni avverse**

| Reazione avversa                                                        | Severità <sup>a</sup>                                                                                                                                             | Gestione e modifiche della dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epatotossicità<br>(Innalzamento di ALT o AST)<br>(vedere paragrafo 4.4) | Grado 1<br>Aumento di ALT o AST >LSN fino a 3 volte LSN <i>senza</i> un concomitante aumento della bilirubina totale >2 volte LSN                                 | Continuare Voranigo alla dose attuale. Monitorare settimanalmente gli enzimi epatici fino al ritorno a Grado <1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                         | Grado 2<br>ALT o AST > da 3 a 5 volte LSN <i>senza</i> un concomitante aumento della bilirubina totale >2 volte LSN                                               | <u>Prima evenienza</u> : Sospendere Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al ritorno a Grado ≤1 o al basale. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recupero in ≤28 giorni, riprendere Voranigo alla stessa dose.</li> <li>• Recupero in &gt;28 giorni, riprendere Voranigo a dose ridotta (vedere Tabella 1).</li> </ul> <u>Recidiva</u> : Sospendere Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al recupero a Grado ≤ 1 o al basale e riprendere Voranigo a dose ridotta (vedere Tabella 1). |
|                                                                         | Grado 3<br>ALT o AST > da 5 a 20 volte LSN <i>senza</i> un concomitante aumento della bilirubina totale >2 volte LSN                                              | <u>Prima evenienza</u> : Sospendere Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al ritorno a Grado ≤ 1 o al basale. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recupero in ≤28 giorni, riprendere Voranigo a dose ridotta (vedere Tabella 1).</li> <li>• Se non si recupera in ≤28 giorni, interrompere definitivamente Voranigo.</li> </ul> <u>Recidiva</u> : Interrompere definitivamente Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al ritorno a Grado ≤ 1 o al basale.                               |
|                                                                         | Grado 2 o 3<br>Qualsiasi ALT o AST >3 a 20 x LSN <i>con</i> bilirubina totale concomitante >2 x LSN in assenza di una spiegazione alternativa chiara <sup>b</sup> | Interrompere definitivamente Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al ritorno a Grado ≤ 1 o al basale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                         | Grado 4<br>Qualsiasi ALT o AST >20 volte LSN                                                                                                                      | Interrompere definitivamente Voranigo e monitorare gli enzimi epatici due volte alla settimana fino al ritorno a Grado ≤ 1 o al basale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Altre reazioni avverse                                                  | Grado 3                                                                                                                                                           | <u>Prima evenienza</u> : Sospendere Voranigo fino al ritorno a Grado ≤ 1 o al basale. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riprendere Voranigo a dose ridotta (vedere Tabella 1).</li> </ul> <u>Recidiva</u> : Interrompere definitivamente Voranigo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                         | Grado 4                                                                                                                                                           | Interrompere definitivamente Voranigo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Abbreviazioni: ALT = Alanina aminotransferasi; AST = Aspartato aminotransferasi; LSN = Limite Superiore della Norma

<sup>a</sup> Reazioni Avverse valutate dal National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versione 5.0.

<sup>b</sup> Se viene identificata un'etiologia alternativa, considerare la possibilità di riprendere Voranigo a dose ridotta (vedere Tabella 1) dopo il ritorno al Grado 1 o al basale.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]  $> 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La farmacocinetica di vorasidenib e del metabolita AGI-69460 non è stata studiata in pazienti con eGFR  $\leq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o con insufficienza renale che richiede la dialisi. Vorasidenib non deve essere usato in pazienti con eGFR  $\leq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o che richiedono la dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe A o B di Child-Pugh). La farmacocinetica di vorasidenib e AGI-69460 non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). Vorasidenib deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa e questa popolazione di pazienti deve essere attentamente monitorata. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili dati clinici nei bambini di età compresa tra 12 anni e meno di 18 anni (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Voranigo è un medicinale per uso orale.

Le compresse devono essere assunte una volta al giorno più o meno alla stessa ora. I pazienti non devono mangiare almeno 2 ore prima e 1 ora dopo l'assunzione di Voranigo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere divise, frantumate o masticate, poiché non sono disponibili dati che confermino una biodisponibilità analoga del medicinale in caso di manipolazione delle compresse.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

### Epatotossicità

In pazienti trattati con vorasidenib sono stati riportati negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing epatotossicità farmaco-indotta, inclusi casi gravi di insufficienza epatica, necrosi epatica ed epatite acuta (vedere paragrafo 4.8).

Gli enzimi epatici (inclusi ALT, AST e gamma-glutamilttransferasi (GGT)) e la bilirubina totale devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento, ogni 2 settimane durante i primi 2 mesi di trattamento e poi una volta al mese per i primi 2 anni di trattamento, e successivamente secondo

necessità clinica. Considerare il monitoraggio settimanale per l'aumento dei livelli di ALT o AST  $\leq 3$  volte il LSN. Sospendere, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento in base alla severità delle anomalie degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.2).

### Rischio di carcinogenicità

I risultati sugli animali possono suggerire un potenziale rischio di carcinogenicità (soprattutto a livello epatico, vedere paragrafo 5.3). Non sono ancora stati condotti studi di carcinogenicità e i dati di sicurezza clinica a lungo termine sono insufficienti. Pertanto, non è possibile escludere un rischio di carcinogenicità negli esseri umani.

### Donne in età fertile / Contraccezione

Vorasidenib potrebbe causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. Si consiglia di eseguire un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose. Le donne che intendono concepire un figlio dovrebbero richiedere una consulenza riproduttiva.

Vorasidenib può ridurre le concentrazioni dei contraccettivi ormonali e, pertanto, si raccomanda l'uso concomitante di un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

### Pazienti di sesso maschile

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose. Gli uomini devono richiedere consigli sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di vorasidenib non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). Vorasidenib deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa preesistente (Classe C di Child-Pugh) e questa popolazione di pazienti deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione renale

La farmacocinetica e la sicurezza di vorasidenib non sono state studiate in pazienti con compromissione renale ( $eGFR \leq 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o compromissione renale che richiede dialisi. Vorasidenib non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Lattosio

Voranigo contiene lattosio. I pazienti con rare problematiche ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sulla base di esperimenti *in vitro*, vorasidenib è un forte induttore attraverso l'attivazione del recettore X del pregnano (PXR) e può influire sull'esposizione plasmatica dei farmaci somministrati in concomitanza che sono metabolizzati o trasportati da enzimi o trasportatori la cui espressione è mediata da PXR.

#### Effetto di altri medicinali sul vorasidenib

##### *Inibitori forti del CYP1A2*

La co-somministrazione di vorasidenib con inibitori forti del CYP1A2 (fluvoxamina e ciprofloxacina) può aumentare la concentrazione plasmatica di vorasidenib. L'uso concomitante di inibitori forti del CYP1A2 deve essere evitato e devono essere considerate terapie alternative che non siano forti inibitori del CYP1A2 durante il trattamento con vorasidenib.

In uno studio *in vivo* di interazione farmaco-farmaco, la co-somministrazione di 20 mg di vorasidenib con un inibitore forte del CYP1A2 (500 mg di ciprofloxacina due volte al giorno per 14 giorni) ha aumentato la massima concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) di vorasidenib del 29% e l'area sotto la curva plasmatica (AUC) del 153%.

##### *Induttori moderati del CYP1A2*

La co-somministrazione di vorasidenib con induttori moderati del CYP1A2 (fenitoina e rifampicina) può diminuire la concentrazione plasmatica di vorasidenib. Si dovrebbero considerare terapie alternative che non siano induttori moderati del CYP1A2 durante il trattamento con vorasidenib.

##### *Agenti riduttori dell'acido gastrico*

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vorasidenib dopo la co-somministrazione con l'antiacido omeprazolo.

#### Effetto di vorasidenib su altri medicinali

##### *Sostanze substrati del citocromo P450 (CYP) con indice terapeutico ristretto*

La co-somministrazione di vorasidenib con substrati del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o substrati del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto (inclusi, ma non limitati a, amitriptilina, alfentanil, carbamazepina, ciclosporina, dosulepina, everolimus, fentanil, fosfenitoina, ifosfamide, imipramina, fenobarbital, fenitoina, pimozone, chinidina, sirolimus, tacrolimus, tamoxifene, trimipramina, acido valproico e warfarin) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. L'uso concomitante di substrati di questi enzimi con indice terapeutico ristretto deve essere evitato in pazienti in trattamento con vorasidenib.

##### *Sostanze sensibili degli enzimi CYP senza indice terapeutico ristretto*

La co-somministrazione di vorasidenib con substrati sensibili del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP3A4 senza indice terapeutico ristretto (inclusi, ma non limitati a, bupropione, buspirone, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinide, saquinavir, tipranavir, e triazolam) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Si dovrebbero considerare terapie alternative che non siano substrati sensibili a questi enzimi durante il trattamento con vorasidenib.

##### *Interazioni con i trasportatori*

*In vitro*, vorasidenib è un inibitore della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP) (vedere paragrafo 5.2).

È necessario prestare attenzione quando si somministra vorasidenib con substrati della BCRP (inclusa, ma non solo, la rosuvastatina).

#### *Contraccettivi ormonali*

Vorasidenib può ridurre le concentrazioni dei contraccettivi ormonali e, pertanto, si raccomanda l'uso concomitante di un metodo contraccettivo di barriera durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile / Contraccezione

Si raccomanda un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con vorasidenib (vedere paragrafo 4.4).

Le donne in età fertile e gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare una contraccezione efficace durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose. Poiché non è stato studiato l'effetto di vorasidenib sul metabolismo e sull'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, si devono applicare metodi di barriera come seconda forma di contraccezione per evitare una gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Gravidanza

Non ci sono dati o ci sono pochi dati sull'uso di vorasidenib in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

Vorasidenib non deve essere usato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi. Le donne in età fertile o i pazienti maschi con partner femminili in età fertile devono essere informati del rischio potenziale per il feto.

#### Allattamento al seno

Non è noto se vorasidenib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose.

#### Fertilità

Non ci sono dati sull'uomo relativi all'effetto di vorasidenib sulla fertilità. Durante gli studi di tossicità a dosi ripetute su animali di sesso femminile e maschile sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi effetti non è nota. Uomini e donne che stanno pianificando una gravidanza devono essere avvisati di richiedere una consulenza riproduttiva, e gli uomini dovrebbero chiedere consiglio sulla crioconservazione degli spermatozoi prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vorasidenib non ha alcuna o ha trascurabile influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni, comprese le anomalie di laboratorio, sono l'aumento di ALT (59,3%), l'aumento di AST (45,5%), aumento di GGT (37,7%), affaticamento (36,5%) e diarrea (24,6%).

Le reazioni avverse più comuni di grado  $\geq 3$  sono l'aumento di ALT (9,6%), l'aumento di AST (4,2%) e l'aumento di GGT (3,0%).

Le reazioni avverse gravi di insufficienza epatica, epatite autoimmune e aumento delle ALT si sono verificate ciascuna nello 0,6% dei pazienti trattati con Voranigo.

La sospensione permanente di vorasidenib a causa di un aumento delle ALT di grado  $\geq 3$  o epatite autoimmune è stata riportata, rispettivamente, nel 3,0% e nello 0,6% dei pazienti.

Le interruzioni della dose a causa di una reazione avversa sono avvenute nel 18,6% dei pazienti trattati con vorasidenib. Le reazioni avverse più comuni che hanno richiesto l'interruzione della dose erano l'aumento di ALT (14,4%) e l'aumento di AST (6,0%).

Le riduzioni della dose di vorasidenib a causa di una reazione avversa sono avvenute nel 9,6% dei pazienti. La reazione avversa più comune che ha richiesto una riduzione della dose era l'aumento di ALT (7,8%).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questa sezione sono derivate dai dati dello studio (studio INDIGO [N=167]) e dall'esperienza post-marketing con Voranigo.

Le reazioni avverse riportate in pazienti trattati con vorasidenib sono elencate di seguito nella Tabella 3 secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e per frequenza.

Le frequenze sono definite come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), molto rare ( $< 1/10\,000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 3: Reazioni avverse ai farmaci segnalate nei pazienti trattati con vorasidenib**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>       | <b>Frequenza</b> | <b>Reazioni avverse</b>                               |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico            | Molto comune     | Conta delle piastrine diminuita <sup>a</sup>          |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione       | Comune           | Iperglicemia                                          |
|                                                   |                  | Appetito ridotto                                      |
|                                                   |                  | Ipofosfatemia                                         |
| Patologie del sistema nervoso                     | Molto comune     | Capogiro                                              |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune           | Dispnea                                               |
| Patologie gastrointestinali                       | Molto comune     | Diarrea                                               |
|                                                   |                  | Dolore addominale                                     |
| Patologie epatobiliari                            | Comune           | Malattia da reflusso gastro-esofageo                  |
|                                                   | Molto comune     | Aumento dell'alanina aminotransferasi <sup>a</sup>    |
|                                                   |                  | Aumento dell'aspartato aminotransferasi <sup>a</sup>  |
|                                                   |                  | Aumento della gamma-glutamilttransferasi <sup>a</sup> |
|                                                   | Comune           | Aumento della fosfatasi alcalina <sup>a</sup>         |
|                                                   |                  | Aumento della bilirubina nel sangue <sup>a</sup>      |
|                                                   | Non comune       | Insufficienza epatica                                 |
|                                                   |                  | Epatite autoimmune                                    |
|                                                   |                  | Necrosi epatica                                       |
|                                                   | Non nota         | Danno epatico farmaco-indotto*                        |
|                                                   |                  | Epatite acuta*                                        |

|                                                                        |              |               |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto Comune | Affaticamento |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|

\*Identificato durante l'utilizzo post-approvazione

<sup>a</sup>Un'anomalia di laboratorio è definita come una nuova anomalia o un peggioramento di almeno un grado rispetto al basale, oppure se il basale è sconosciuto.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Epatotossicità*

Nello studio INDIGO, su 167 pazienti trattati con vorasidenib, il 18,6% ha mostrato aumenti di ALT superiori a 3 volte il limite superiore della norma (LSN) e l'8,4% ha mostrato aumenti di AST superiori a 3 volte il LSN. Tra questi pazienti, l'1,2% ha avuto contemporaneamente aumenti di ALT o AST superiori a 3 volte il LSN e bilirubina totale superiore a 2 volte il LSN. Gli aumenti degli enzimi epatici e della bilirubina erano transitori e sono migliorati o si sono risolti con la modifica della dose o con l'interruzione definitiva del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di aumento delle AST e ALT (di qualsiasi grado) è stato di 85.0 giorni (range: 14-451 giorni) e 57.0 giorni (range: 1-506 giorni). Ognuna delle seguenti reazioni avverse, insufficienza epatica, necrosi epatica ed epatite autoimmune, è stata riportata una volta con vorasidenib nello studio INDIGO (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, è probabile che la tossicità si manifesti come un'esacerbazione delle reazioni avverse associate a vorasidenib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati e ricevere cure di supporto adeguate (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da vorasidenib.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici; altri agenti antineoplastici

Codice ATC: L01XM04

#### Meccanismo d'azione

Vorasidenib è un inibitore che ha come bersaglio gli enzimi mutanti IDH1 e IDH2. Nei pazienti affetti da astrocitoma o oligodendroglioma, le mutazioni di IDH1 e IDH2 portano a una sovrapproduzione del metabolita oncogenico 2-idrossiglutarato (2-HG), con conseguente alterazione della differenziazione cellulare che contribuisce all'oncogenesi. L'inibizione delle proteine mutate IDH1 e IDH2 da parte di vorasidenib inibisce la produzione anomala di 2-HG, portando alla differenziazione delle cellule maligne e a una riduzione della loro proliferazione. Non sono stati condotti studi preclinici sulla capacità di vorasidenib di ridurre le dimensioni del tumore.

#### Effetti farmacodinamici

È stato osservato che una dose terapeutica giornaliera di vorasidenib riduce le concentrazioni tumorali di 2-HG in soggetti con glioma mutato IDH1 o IDH2.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di vorasidenib sono state valutate nello studio INDIGO, uno studio di fase 3, randomizzato (1:1), multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 331 adulti e adolescenti di età  $\geq 12$  anni e peso  $\geq 40$  kg. I pazienti eleggibili dovevano avere un astrocitoma o un oligodendroglioma di Grado 2, come definito dai criteri OMS del 2016, con una mutazione IDH1 R132 o IDH2 R172, essere stati sottoposti a chirurgia compresa biopsia, resezione sub-totale o resezione totale come unico trattamento e non necessitare immediatamente di chemioterapia o radioterapia secondo il parere dello sperimentatore. Sono stati arruolati pazienti con malattia valutabile alla RM, misurabile e senza aumento del contrasto, come confermato dal comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC). I pazienti con confermata malattia con aumento del contrasto potevano essere arruolati a condizione che l'aumento fosse minimo, non nodulare, non misurabile e non fosse cambiato tra le due scansioni più recenti. Lo studio INDIGO ha escluso i pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento antitumorale, compresa la chemioterapia o la radioterapia. Lo stato di mutazione IDH1 o IDH2 è stato determinato prospetticamente utilizzando il test Oncomine Dx Target.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere vorasidenib 40 mg per via orale una volta al giorno o corrispondente placebo fino a progressione radiografica della malattia o ad una tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato 1p19q locale (co-delezione o non co-delezione) e alle dimensioni del tumore al basale (diametro  $\geq 2$  cm o  $< 2$  cm). I pazienti randomizzati al placebo sono stati autorizzati a ricevere vorasidenib dopo una progressione radiografica documentata della malattia, a condizione che non necessitassero di chemioterapia o radioterapia immediata secondo il parere dello sperimentatore.

Il principale criterio di valutazione dell'efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) radiografica come valutata dal BIRC in base ai criteri di valutazione della risposta in neuro-oncologia per gliomi di basso grado (Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas, (RANO-LGG) modificati (solo progressione radiografica).

Le caratteristiche demografiche e patologiche dei pazienti sono risultate bilanciate tra i bracci di trattamento. Tra i 168 pazienti randomizzati a vorasidenib, l'età mediana era di 41 anni (età compresa tra 21-71 anni), con il 98,8% di età compresa tra 18 e 64 anni. Un solo paziente pediatrico di 16 anni è stato randomizzato al placebo, mentre nessun paziente di età inferiore ai 18 anni è stato randomizzato a vorasidenib. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (60,1%), il 74,4% bianchi, il 3,0% asiatici, l'1,2% neri, l'1,2% altro, il 19,6% non riferito e il 53,6% aveva un punteggio Karnofsky Performance Status (KPS) di 100, il 45,8% aveva un punteggio KPS di 90-80 e lo 0,6% aveva un punteggio KPS di 70-60. La maggior parte dei pazienti aveva subito almeno un precedente intervento chirurgico per glioma (75%) e il 25% aveva subito  $\geq 2$  interventi precedenti. In entrambi i bracci, il 95% dei pazienti presentava una mutazione IDH1 R132 e il 5% una mutazione IDH2 R172.

I risultati di efficacia per la PFS sono riassunti nella Tabella 4 e nella Figura 1.

**Tabella 4: Risultati di efficacia dello studio INDIGO (Studio AG881-C-004)**

| Parametro di efficacia                            | Voranigo<br>40 mg al giorno<br>(n=168) | Placebo<br>(n=163) |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)</b> |                                        |                    |
| <b>Numero di eventi, n (%)</b>                    |                                        |                    |
| Malattia progressiva                              | 47 (28.0)                              | 88 (54.0)          |
| Morte                                             | 0                                      | 0                  |
| <b>PFS mediana, mesi (95% IC)<sup>a</sup></b>     | 27.7 (17.0, NS)                        | 11.1 (11.0, 13.7)  |
| <b>Indice di rischio (95% IC)<sup>b</sup></b>     | 0.39 (0.27, 0.56)                      |                    |
| <b>valore-p<sup>c</sup></b>                       | 0.000000067                            |                    |

Abbreviazioni: IC = Intervallo di Confidenza; NS = Non stimabile

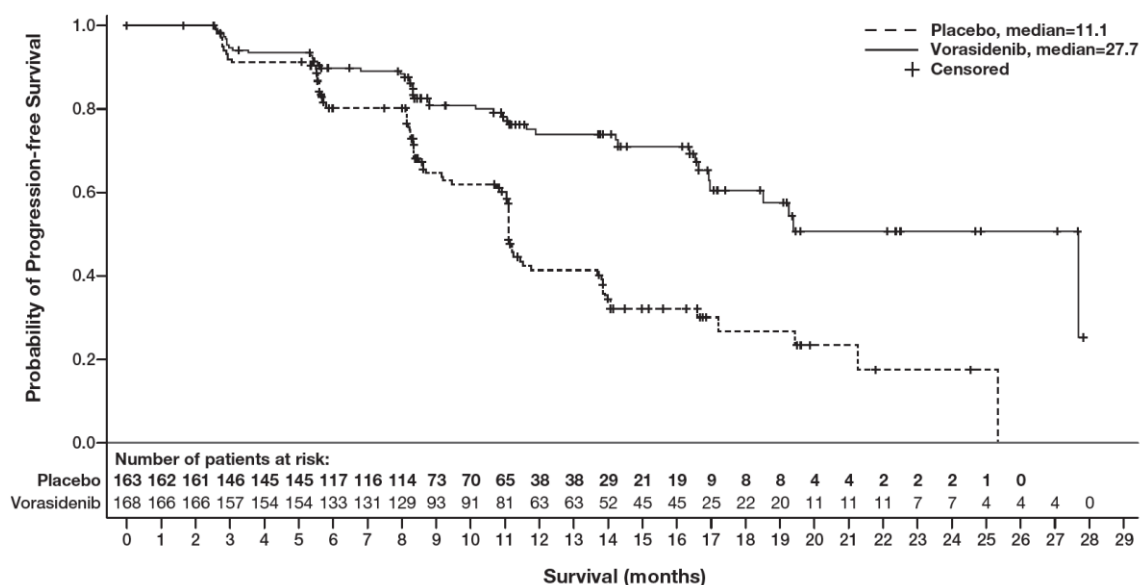
Il set di analisi completo comprendeva tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione.

<sup>a</sup> L'intervallo di confidenza al 95% per la mediana è stato calcolato con il metodo di Brookmeyer e Crowley.

<sup>b</sup> Stimato con il modello di rischio proporzionale di Cox aggiustato per i seguenti fattori di stratificazione: stato 1p19q e dimensioni del tumore al basale.

<sup>c</sup> Stimato dal test log-rank stratificato unilaterale. La PFS è stata testata con un livello di efficacia  $\alpha$  unilaterale di 0,000359, basato su un limite di efficacia aggiornato, corrispondente alla frazione di informazione dell'82%.

**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione secondo la revisione BIRC nello studio INDIGO**



Una PFS aggiornata secondo l'analisi BIRC, condotta sul 96% (N = 158) degli eventi, ha confermato il beneficio di vorasidenib rispetto al placebo (hazard ratio: 0,35 [95% CI: 0,25, 0,49]). A 24 mesi, il tasso di sopravvivenza libera da progressione era del 59% (95% CI: 48,4, 67,8) nel braccio vorasidenib e del 26% (95% CI: 17,9, 35,3) nel braccio placebo. La PFS mediana non era stimabile (95% CI: 22,1, NE) per il braccio vorasidenib ed era di 11,4 (95% CI: 11,1, 13,9) mesi per il braccio placebo.

#### Popolazione pediatrica

*Adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni*

L'uso di vorasidenib in pazienti di età compresa tra 12 anni e meno di 18 anni con astrocitoma o oligodendroglioma IDH1 o IDH2 mutante è supportato da dati farmacocinetici che dimostrano che l'età non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vorasidenib (vedere paragrafo 5.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di vorasidenib è stata caratterizzata in pazienti con glioma di basso grado con una mutazione IDH1 o IDH2 e in soggetti sani. Il profilo farmacocinetico di vorasidenib è simile tra i pazienti con glioma di basso grado e i soggetti sani.

### Assorbimento

Dopo una singola dose orale di 40 mg, il tempo mediano alla  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) per vorasidenib è stato di 2,0 ore, la  $C_{max}$  media geometrica è stata di 75,4 ng/mL (CV%: 44) e l'AUC media geometrica è stata di 2.860 hr\*ng/mL (CV%: 56). Allo stato stazionario, la  $C_{max}$  media geometrica di vorasidenib era di 133 ng/mL (CV%: 73) e l'AUC media geometrica era di 1.988 hr\*ng/mL (CV%: 95). Nella maggior parte dei pazienti, un secondo picco di concentrazione plasmatica si è verificato entro 24 ore dalla somministrazione del farmaco, ma era inferiore alla  $C_{max}$  osservata a 2 ore dalla somministrazione. Sebbene la biodisponibilità assoluta non sia stata direttamente determinata, si stima che l'assorbimento di vorasidenib sia da moderato a elevato per le compresse rivestite con film da 40 mg.

I rapporti di accumulo erano circa 3,8 per la  $C_{max}$  e 4,4 per l'AUC. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati raggiunti dopo 2 o 3 settimane di somministrazione una volta al giorno.

La  $C_{max}$  e l'AUC medie di vorasidenib sono aumentate rispettivamente di 3,1 e 1,4 volte quando vorasidenib è stato somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi. La somministrazione di vorasidenib con un pasto a basso contenuto di grassi ha determinato un aumento della  $C_{max}$  e dell'AUC di vorasidenib rispettivamente di 2,3 e 1,4 volte (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Vorasidenib ha un volume di distribuzione apparente medio di 3.930 L (CV%: 40). Il volume di distribuzione di vorasidenib dopo una singola microdose endovenosa da 0,1 mg è di 1.110 L. La frazione legata alle proteine plasmatiche di vorasidenib e di AGI-69460 è stata rispettivamente del 97% e dell'87%. Sia vorasidenib che AGI 69460 presentano un legame preferenziale con l'albumina sierica rispetto all'alfa-1 glicoproteina acida. Il rapporto sangue-plasma di vorasidenib è di 0,87, il rapporto sangue-plasma di AGI-69460 è di 1,38, mentre il rapporto concentrazione tumore cerebrale-plasma di vorasidenib è di 1,6.

### Biotrasformazione

Vorasidenib è metabolizzato principalmente dal CYP1A2 con contributi trascurabili o minori da parte di CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4/5. Le vie non CYP possono contribuire fino al 30% della clearance metabolica epatica di vorasidenib.

AGI 69460 è un metabolita attivo a valle di vorasidenib. Dopo una singola dose orale di 40 mg di vorasidenib, il  $T_{max}$  osservato per il metabolita AGI 69460 è stato di 336 ore, la  $C_{max}$  media geometrica osservata è stata di 3,32 ng/mL (CV%: 55,6) e l'AUC<sub>0-t</sub> media geometrica è stata di 1.172 hr\*ng/mL (CV%: 61). Allo stato stazionario, la media geometrica della  $C_{min,ss}$  di AGI 69460 è stata di 111 ng/mL (CV%: 58) e la media geometrica dell'AUC<sub>0-4</sub> al giorno 1 del ciclo 2 è stata di 190 hr\*ng/mL (CV%: 90).

### Interazioni

*In vitro*, vorasidenib ha un forte effetto di induzione sui substrati sensibili del CYP3A4 e un moderato effetto di induzione sui substrati sensibili del CYP2B6 e del CYP2C19 (vedere paragrafo 4.5).

I dati *in vitro* indicano che vorasidenib è un inibitore di BCRP. Vorasidenib non inibisce la glicoproteina P (P gp) e il polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1 epatico. *In vitro*, AGI-69460 è un inibitore di BCRP e OATP1B3.

Vorasidenib non è un substrato di P-gp, BCRP o dei trasportatori epatici OATP1B1 e OATP1B3.

### Eliminazione

Circa l'89% della dose radioattiva di vorasidenib somministrata, utilizzando una formulazione polvere-in-capsula con una biodisponibilità assoluta < 34%, è stata recuperata in 44 giorni, con l'85% nelle feci e il 4,5% nelle urine. La maggior parte della radioattività somministrata recuperata nelle feci era costituita da vorasidenib immutato (55%), mentre nelle urine non è stato rilevato vorasidenib immutato.

L'emivita terminale media di vorasidenib è di 238 ore (CV%: 57), l'emivita effettiva è di 63,2 ore (CV%: 75) e la clearance apparente media è di 14,0 L/h (CV%: 56).

### Linearità/non-linearità

In seguito alla somministrazione di Voranigo, la  $C_{max}$  e l'AUC di vorasidenib aumentano in modo proporzionale tra 10 e 40 mg.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di vorasidenib in pazienti anziani fino a 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

La compromissione renale ( $eGFR > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di vorasidenib. La farmacocinetica di vorasidenib in pazienti con  $eGFR \leq 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  o con insufficienza renale che richiede la dialisi non è nota.

#### *Compromissione epatica*

La compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di vorasidenib e AGI 69460. Non si sono verificati cambiamenti clinicamente rilevanti nelle concentrazioni totali o libere (non legate) di vorasidenib nei pazienti con compromissione epatica moderata dopo una singola dose orale di 20 mg di vorasidenib (sono stati osservati valori simili di  $C_{max}$  di vorasidenib e un aumento del 26,0% dell'AUC<sub>0-t</sub> di vorasidenib, mentre è stata osservata una diminuzione dell'esposizione ad AGI 69460). La farmacocinetica di vorasidenib e AGI 69460 in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh) non è nota (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Altro*

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di vorasidenib in base a età (da 16 a 75 anni), popolazione di origine, etnia e peso corporeo (da 43,5 a 168 kg). Nei pazienti di sesso femminile è stata osservata un'esposizione a vorasidenib 1,6 volte superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile.

#### *Popolazione pediatrica*

I dati farmacocinetici hanno dimostrato che l'età non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vorasidenib. Si prevede che l'esposizione di vorasidenib sia simile tra adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le principali tossicità target identificate durante gli studi di tossicità a dosi ripetute riguardano fegato, tratto gastrointestinale, pelle, reni, muscolo scheletrico, organi riproduttivi e ghiandola mammaria.

Vorasidenib non è risultato genotossico nel test di mutazione batterica inversa (Ames) *in vitro*, nei test del micronucleo di linfociti umani *in vitro* e del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo*. AGI-69460, il suo principale metabolita circolante, non è risultato genotossico nel test di Ames, nel test del micronucleo di linfociti umani *in vitro*, e nei test del micronucleo del midollo osseo di ratto e del Comet *in vivo*.

Nello studio di 13 settimane sulle scimmie, sono state osservate iperplasie delle cellule di Kupffer alla necropsia primaria e sono peggiorate dopo il periodo di recupero a un'esposizione 8 volte superiore a quella clinica. Inoltre, i risultati degli studi di tossicità sui ratti hanno suggerito una perturbazione ormonale. Tali risultati possono essere indicativi di un potenziale rischio cancerogeno. Non sono ancora stati condotti studi di cancerogenicità con vorasidenib.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali con vorasidenib. Sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi durante studi di tossicità a dosi ripetute dopo la somministrazione di vorasidenib nei ratti. Gli effetti avversi sugli organi riproduttivi femminili hanno incluso l'atrofia di ovaie, utero, cervice e vagina e variazioni del ciclo estrale. Nei ratti maschi sono stati osservati effetti sull'epididimo (detriti cellulari), sulla vescicola seminale/prostata (atrofia) e sul testicolo (peso, degenerazione tubulare). Questi risultati sono stati osservati alla dose più bassa testata di 5 mg/kg/die (studio sui ratti di 13 settimane), con un livello di esposizione 26 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose giornaliera di 50 mg.

Vorasidenib ha causato tossicità embrio-fetale in ratti e conigli gravidi (maggiore incidenza di riassorbimenti, ossificazione ritardata, malformazioni viscerali per reni e testicoli nei ratti). Questi effetti si sono verificati a dosi più elevate rispetto ai pazienti che ricevono la dose terapeutica giornaliera. I rapporti di esposizione al NOAEL per lo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli sono stati da 8,0 a 28,5 e da 1,1 a 4,9, rispettivamente, nei giorni di gestazione 6 e 17 per i ratti e 6 e 19 per i conigli.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Sodio croscarmelloso

Cellulosa microcristallina silicizzata (contiene cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)

Magnesio stearato (E470b)

Sodio laurilsolfato (E487)

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Biossido di titanio (E171)

Lattosio monoidrato

Macrogol (E1521)

## Inchiostro da stampa

Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)  
Ipromellosa (E464)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

48 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE bianco con chiusura in polipropilene (PP) resistente ai bambini e rivestimento in polietilene (PE) con termosaldatura a induzione, comprendente tre essiccanti in gel di silice in contenitori in HDPE. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

I pazienti devono essere avvisati di non ingerire l'essiccante in gel di silice contenuto nel flacone delle compresse.

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alle disposizioni locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 17 Settembre 2025

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A    PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare il primo PSUR per questo prodotto entro 6 mesi dall'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voranigo 10 mg compresse rivestite con film  
vorasidenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Smaltire adeguatamente il contenuto inutilizzato.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b><br>EU/1/25/1912/001 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Voranigo 10 mg

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voranigo 10 mg compresse rivestite con film  
vorasidenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Smaltire adeguatamente il contenuto inutilizzato.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Les Laboratoires Servier

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/25/1912/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voranigo 40 mg compresse rivestite con film  
vorasidenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso..  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Smaltire adeguatamente il contenuto inutilizzato.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/25/1912/002

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Voranigo 40 mg

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Voranigo 40 mg compresse rivestite con film  
vorasidenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non ingerire l'essiccante.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

|                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Smaltire adeguatamente il contenuto inutilizzato.

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

Les Laboratoires Servier

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b><br>EU/1/25/1912/002 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Voranigo 10 mg compresse rivestite con film**

**Voranigo 40 mg compresse rivestite con film**

vorasidenib

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Voranigo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Voranigo
3. Come prendere Voranigo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voranigo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Cos'è Voranigo e a cosa serve**

#### **Cos'è Voranigo e come agisce**

Voranigo è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo vorasidenib.

Viene utilizzato come trattamento per i tumori cerebrali chiamati astrocitoma o oligodendroglioma in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età, che pesano almeno 40 kg, che hanno subito un intervento chirurgico come unico trattamento e che non necessitano immediatamente di altri trattamenti come radioterapia o chemioterapia.

Questo farmaco viene utilizzato solo quando le cellule tumorali presentano alterazioni nei geni (mutazioni) che producono proteine note come IDH1 e IDH2. Il medico farà eseguire un test per verificare se le cellule presentano questa mutazione prima dell'inizio del trattamento. Le proteine IDH1 e IDH2 svolgono un ruolo importante nella produzione di energia per le cellule e quando il gene *IDH1* o *IDH2* è mutato, queste proteine si modificano e non funzionano correttamente. Ciò comporta cambiamenti nelle cellule che possono portare allo sviluppo del cancro.

Il principio attivo di Voranigo, vorasidenib, blocca le proteine anomale IDH1 e IDH2. Nei pazienti affetti da astrocitoma o oligodendroglioma cerebrale, queste proteine non funzionano correttamente, causando la sovrapproduzione di una sostanza chiamata 2-idrossiglutarato (2-HG) che partecipa al processo di trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali. Bloccando queste proteine, vorasidenib interrompe la produzione anomala di 2-HG, contribuendo a rallentare o fermare la crescita del tumore.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Voranigo**

#### **Non prenda Voranigo**

- se è allergico a vorasidenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Voranigo se:

- soffre di problemi renali
- soffre di problemi al fegato

### Monitoraggio della funzionalità epatica

Voranigo può influire sul funzionamento del fegato. Il medico effettuerà degli esami del sangue per verificare il funzionamento del fegato prima del trattamento con Voranigo e, come necessario, durante il trattamento. Se necessario, il medico può ridurre la dose o interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento.

Informare immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se si manifesta uno dei seguenti fenomeni, che possono essere segni e sintomi di problemi epatici:

- ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero)
- urine scure "color tè"
- perdita di appetito
- dolore nella parte superiore destra dell'area dello stomaco
- sensazione di debolezza o stanchezza

### Gravidanza e contraccezione

Questo farmaco può causare danni al bambino durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Anche gli uomini che utilizzano Voranigo devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 2 mesi dopo l'interruzione dello stesso, se hanno una partner in età fertile (vedere "Contraccezione nelle donne e negli uomini").

### **Bambini**

**Non** somministrare il medicinale a bambini di età inferiore ai 12 anni. Non è stato studiato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Voranigo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Voranigo può influenzare il modo in cui agiscono altri medicinali e altri medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Voranigo.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali elencati di seguito.

I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Voranigo aumentando la quantità di Voranigo nel sangue:

- **Ciprofloxacina** (usato per trattare le infezioni batteriche)
- **Fluvoxamina** (usato per trattare la depressione)

I seguenti medicinali possono diminuire l'efficacia di Voranigo diminuendo la quantità di Voranigo nel sangue:

- **Rifampicina** (usato per trattare la tubercolosi o altre infezioni)
- **Fenitoina** (usato per trattare l'epilessia)

Voranigo può diminuire l'efficacia dei seguenti medicinali, diminuendone la quantità nel sangue:

- **Alfentanil** (usato per l'anestesia in chirurgia)
- **Carbamazepina, fosfenitoina, fenobarbital, fenitoina** (usato per trattare le crisi epilettiche)

- **Ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (medicinali utilizzati dopo il trapianto di organi per controllare la risposta immunitaria dell'organismo)
- **Fentanyl** (usato per il dolore intenso)
- **Pimozide** (usato per trattare pensieri e emozioni anomali)
- **Chinidina** (usato per trattare anomalie del battito cardiaco)
- **Ibrutinib, ifosfamida, tamoxifene** (usato per trattare alcuni tipi di cancro)
- **Buspirone** (usato per trattare i disturbi del sistema nervoso e/o per alleviare l'ansia)
- **Darunavir, saquinavir, tipranavir** (medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV)
- **Midazolam, triazolam** (usato per aiutare a dormire e/o alleviare l'ansia)
- **Amitriptilina, dosulepina, imipramina, trimipramina** (usati per il trattamento della depressione)
- **Bupropione** (usato per smettere di fumare)
- **Celecoxib** (usato per trattare l'artrite)
- **Repaglinide** (usato per il trattamento del diabete)
- **Rosuvastatina** (utilizzata per ridurre il colesterolo nel sangue)
- **Acido valproico** (usato per trattare l'epilessia)
- **Warfarin** (usato per trattare i coaguli di sangue)
- **Medicinali contraccettivi ormonali** (farmaci usati per prevenire la gravidanza, come la pillola anticoncezionale). Vedere la sezione “Contracezione nelle donne e negli uomini” di seguito.

I medicinali qui elencati potrebbero non essere gli unici a interagire con Voranigo. Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

## Gravidanza

Voranigo non deve essere usato durante la gravidanza perché potrebbe danneggiare il feto. Se è in età fertile, il medico deve eseguire un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Contattare immediatamente il medico o l'infermiere se si rimane incinta durante l'assunzione di Voranigo.

## Contracezione nelle donne e negli uomini

Voranigo non deve essere usato in gravidanza perché potrebbe danneggiare il feto. Le donne in età fertile o gli uomini con partner in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci per evitare una gravidanza durante il trattamento con Voranigo e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose. Voranigo può interrompere il corretto funzionamento dei contraccettivi ormonali (come la pillola anticoncezionale, i cerotti o gli impianti contraccettivi). Se lei o il suo partner utilizzate un contraccettivo ormonale, dovete utilizzare anche un metodo di barriera (come il preservativo o il diaframma) per evitare una gravidanza.

Si rivolga al medico o infermiere per conoscere i metodi contraccettivi più adatti a lei e al partner.

## Allattamento

Non è noto se Voranigo passi nel latte materno. Non allattare durante l'assunzione di Voranigo e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose.

## Fertilità

Voranigo può influire sulla capacità di avere un bambino. Prima di utilizzarlo, chiedi consiglio al tuo medico.

## Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Voranigo influisca sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari..

### Voranigo contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (presente nel latte o nei prodotti caseari). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### Voranigo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## 3. Come prendere Voranigo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età) è:

- Per i pazienti che pesano almeno 40 kg, assumere **40 mg (una compressa da 40 mg)** una volta al giorno.
- I pazienti che pesano meno di 40 kg non devono assumere Voranigo.

Se si verificano alcuni effetti indesiderati durante l'assunzione di Voranigo (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”), il medico può ridurre la dose o interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento. Non modificare la dose o interrompere l'assunzione di Voranigo senza averne prima parlato con il medico.

### Come e quando prendere Voranigo

- Voranigo si assume per via orale una volta al giorno. Si deve cercare di assumere il farmaco alla stessa ora ogni giorno.
- Ingoiare la compressa intera con un bicchiere d'acqua. Non dividere, schiacciare o masticare la compressa; se non si inghiotte una compressa intera, si rischia di non ottenere la dose completa.
- Non mangiare per almeno 2 ore prima e 1 ora dopo l'assunzione della compressa.
- Se si vomita dopo aver assunto la dose abituale, non assumere una dose supplementare. Assumere la dose successiva all'ora prevista.

Non ingerire la confezione di essiccante contenuta nel flacone.

### Se prende più Voranigo di quanto deve

In caso di assunzione accidentale di un numero eccessivo di compresse, informare immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Potrebbe essere necessario un intervento medico urgente.

### Se dimentica di prendere Voranigo

Faccia attenzione a non saltare una dose di Voranigo. Se salta una dose per meno di 6 ore, la assuma non appena si ricorda e prenda la dose successiva all'ora prevista. Se salta una dose per più di 6 ore, non prenda la dose e attenda di assumere la dose successiva all'ora prevista.

### Se interrompe il trattamento con Voranigo

Non interrompere l'assunzione di Voranigo a meno che non sia il medico a dirglielo. È importante assumere Voranigo ogni giorno per tutto il tempo prescritto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio su come prendere questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

##### **Effetti indesiderati gravi**

Se manifesta effetti indesiderati gravi, interrompa l'assunzione del medicinale e informi immediatamente il medico. Il medico può ridurre la dose, sospendere il trattamento o interromperlo completamente.

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Aumento degli enzimi epatici, misurato con gli esami del sangue (vedere paragrafo 2, "Monitoraggio della funzionalità epatica")

**Non comuni** (possono interessare più di 1 persona su 100):

- Una condizione dove il sistema immunitario del tuo corpo attacca il fegato per errore (epatite autoimmune); questo può portare ad un danno del fegato
- Morte delle cellule epatiche (necrosi epatica)
- Incapacità del fegato di lavorare adeguatamente (insufficienza epatica)

**Non nota** (frequenza che non può essere stabilita dai dati disponibili):

- Segni e sintomi di danno epatico causato dal medicinale (vedere paragrafo 2, "Monitoraggio della funzionalità epatica")
- Infiammazione improvvisa del fegato (epatite acuta)

##### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Dolore addominale (mal di pancia)
- Diarrea
- Diminuzione della quantità di piastrine, componenti che aiutano il sangue a coagulare, misurata negli esami del sangue; ciò può causare emorragie e lividi
- Stanchezza
- Capogiro (sensazione di testa leggera)

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Aumento del livello di bilirubina nel sangue, una sostanza di degradazione di colore giallo derivante dal pigmento del sangue (vedere paragrafo 2, "Monitoraggio della funzionalità epatica")
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- Diminuzione dell'appetito
- Bassi livelli di fosfato nel sangue misurati con le analisi del sangue (ipofosfatemia); ciò può causare confusione o debolezza muscolare

- Difficoltà di respirazione
- Malattia in cui i succhi gastrici risalgono nell'esofago

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).\* Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Voranigo**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e della confezione dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Voranigo**

Il principio attivo è vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).
- Voranigo 40 mg: Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di vorasidenib (come acido emicitrico, emiidrato).

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina silicizzata, magnesio stearato (E470b) e sodio laurilsolfato (E487)
- Rivestimento con film: ipromellosa, biossido di titanio (E171), lattosio monoidrato e macrogol (E1521)
- Inchiostro da stampa: ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520) e ipromellosa (E464).

Vedere paragrafo 2 “Voranigo contiene lattosio” e “Voranigo contiene sodio”.

### **Descrizione dell'aspetto di Voranigo e contenuto della confezione**

#### 10 mg compresse rivestite con film

- Compresse rotonde di colore da bianco a bianco sporco, con inciso “10” su un lato

#### 40 mg compresse rivestite con film

- Compresse oblunghe di colore da bianco a bianco sporco, con inciso scritta “40” su un lato.

Voranigo è disponibile in un flacone di plastica con chiusura a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film e 3 contenitori di essiccante. I flaconi sono confezionati in una scatola di cartone. Ogni scatola contiene 1 flacone.

### **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: + 372 664 5040

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.