

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės

Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės monohidrato, atitinkančio 0,60 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės monohidrato, atitinkančio 2,39 mg laktozės (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, apvalios 6 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „10“.

Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, pailgos 14,8 mm ilgio ir 6,3 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „40“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Voranigo monoterapija skiriama daugiausia nekaupiančiai 2 laipsnio astrocitomai ar oligodendrogliomai su IDH1 R132 ar IDH2 R172 mutacija gydyti suaugusiems ir 12 metų bei

vyresniems paaugliams, kurie sveria bent 40 kg, jei buvo atlikta tik chirurginė intervencija ir nėra skubaus poreikio gydyti radioterapija ar chemoterapija (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Prieš Voranigo vartojimą pacientams turi būti patvirtinta izocitrato dehidrogenazės-1 (IDH1) R132 arba izocitrato dehidrogenazės-2 (IDH2) R172 mutacija naudojant tinkamą diagnostinį testą. IDH1 R132 ar IDH2 R172 mutacijos buvimas turi būti patvirtintas CE ženklą turinčia atitinkamai šiam tikslui skirta *in vitro* diagnostikos (IVD) priemone. Jei CE ženklą turinčios IVD priemonės nėra, IDH1 R132 ar IDH2 R172 mutacija turi būti vertinama alternatyviu patvirtintu testu.

Dozavimas

Rekomenduojama Voranigo dozė suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurie sveria bent 40 kg, yra 40 mg vieną kartą per parą. Dozavimo rekomendacijų pacientams, kurie sveria mažiau nei 40 kg, pateikti negalima, nes trūksta klinikinių duomenų apie šią populiaciją.

Gydymą reikia tęsti tol, kol stebima klinikinė nauda arba iki tol, kol pacientas gydymo pradeda netoleruoti.

Praleistos arba pavėluotos dozės

Jei dozė praleidžiama arba neišgeriama įprastu laiku, ją reikia suvartoti kuo greičiau, ne vėliau kaip per 6 valandas po praleistos dozės. Kitą dozę reikia išgerti įprastu numatytu laiku.

Jei dozė nesuvartojama ilgiau kaip 6 valandas, ją reikia praleisti, o kitą dozę vartoti įprastu numatytu laiku.

Jei dozė išvemiama, pakaitinių tablečių vartoti negalima. Tabletes reikia gerti kaip įprasta kitą dieną.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš vartojimą, ir stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą, kas 2 savaites pirmuosius 2 mėnesius, po to kartą per mėnesį pirmuosius 2 metus, o vėliau – pagal klinikines indikacijas, reikia įvertinti bendro kraujo tyrimo ir kraujo biocheminius rodmenis, įskaitant kepenų fermentų aktyvumą. Kai kuriems pacientams gali prireikti dažnesnio ir nuolatinio stebėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali prireikti sustabdyti dozės vartojimą arba sumažinti dozę. Rekomenduojami dozės mažinimo lygiai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojami dozės sumažinimo lygiai

Dozės lygis	Dozė ir grafikas	Tablečių skaičius ir stiprumas
Pradinė dozė	40 mg vieną kartą per parą	Viena 40 mg tabletė / vieną kartą per parą
Pirmasis dozės mažinimas	20 mg vieną kartą per parą	Dvi 10 mg tabletės / vieną kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	10 mg vieną kartą per parą	Viena 10 mg tabletė / vieną kartą per parą

Voranigo dozės pakeitimo ir nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje.

1 lentelė. Voranigo dozės pakeitimo ir nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas ^a	Valdymas ir dozės keitimas
Toksinis poveikis kepenims (ALT ar AST aktyvumo padidėjimas) (žr. 4.4 skyrių)	1 laipsnis ALT ar AST aktyvumo padidėjimas nuo > VNR iki 3 x VNR <i>be</i> tuo pat metu pasireiškiančio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo > 2 x VNR	Toliau vartoti esamą Voranigo dozę. Stebėti kepenų fermentų aktyvumą kas savaitę, kol rodmenys sumažės iki < 1 laipsnio.
	2 laipsnis ALT ar AST nuo > 3 iki 5 x VNR <i>be</i> tuo pat metu pasireiškiančio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo > 2 x VNR	<u>Pirmasis pasireiškimas:</u> sustabdyti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio. - Sumažėjus per ≤ 28 dienas, atnaujinti Voranigo vartojimą ta pačia doze. - Sumažėjus per > 28 dienas, atnaujinti Voranigo vartojimą sumažinta doze (žr. 1 lentelę). <u>Pasikartojimas:</u> sustabdyti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio, ir atnaujinti Voranigo vartojimą sumažinta doze (žr. 1 lentelę).
	3 laipsnis ALT ar AST nuo > 5 iki 20 x VNR <i>be</i> tuo pat metu pasireiškiančio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo > 2 x VNR	<u>Pirmasis pasireiškimas:</u> sustabdyti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio. - Sumažėjus per ≤ 28 dienas, atnaujinti Voranigo vartojimą sumažinta doze (žr. 1 lentelę). - Jei nesumažėja per ≤ 28 dienas, visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą. <u>Pasikartojimas:</u> visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.
	2 ar 3 laipsnis Bet koks ALT ar AST nuo > 3 iki 20 x VNR <i>su</i> tuo pat metu pasireiškiančiu bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimu > 2 x VNR, nesant aiškios alternatyvios tokių pokyčių priežasties. ^b	Visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.
	4 laipsnis Bet koks ALT ar AST > 20 x VNR	Visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą ir tirti kepenų fermentų aktyvumą du kartus per savaitę, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.
Kitos nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnis	<u>Pirmasis pasireiškimas:</u> sustabdyti Voranigo vartojimą, kol rodmenys sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.

		• Atnaujinti Voranigo vartojimą sumažinta doze (žr. 1 lentelę). <u>Pasikartojimas</u>: visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą.
	4 laipsnis	Visam laikui nutraukti Voranigo vartojimą.

Santrumpos: ALT = alanino aminotransferazė; AST = aspartato aminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba

^a Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) 5.0 versiją.

^b Jei nustatoma alternatyvi tokių pokyčių priežastis, reikia apsvarstyti gydymo Voranigo atnaujinimą sumažinta doze (žr. 1 lentelę), kai rodmenys sumažės iki 1 laipsnio arba pradinio lygio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

≥ 65 metų pacientams dozės koregavimo rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] > 40 ml/min./1,73 m²), pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama. Vorasidenibo ir metabolito AGI-69460 farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių aGFG ≤ 40 ml/min./1,73 m² arba kurių inkstų funkcijos sutrikimą būtina gydyti dializėmis, neatlikta. Vorasidenibo negalima vartoti pacientams, kurių aGFG yra ≤ 40 ml/min./1,73 m² arba kuriuos būtina gydyti dializėmis (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo (A arba B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama. Vorasidenibo ir AGI-69460 farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vorasidenibą reikia vartoti atsargiai ir šią pacientų populiaciją reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Klinikinių duomenų vaikams, kurių amžius yra nuo 12 metų iki < 18 metų, nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Voranigo yra skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia gerti vieną kartą per parą kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu metu. Pacientai turi nevalgyti bent 2 valandas prieš Voranigo vartojimą ir 1 valandą po jo (žr. 5.2 skyrių). Tabletės turi būti nuryjamos sveikos, užgeriant stikline vandens, jų negalima dalyti, traiškyti ar kramtyti, nes nėra duomenų, patvirtinančių panašų vaistinio preparato biologinį prieinamumą, jei su tabletėmis atliekami minėti veiksmai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kepenims

Pagrindinio klinikinio tyrimo metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie vaistinio preparato sukeltą hepatotoksinį poveikį, įskaitant sunkaus kepenų nepakankamumo, kepenų nekrozės ir ūminio hepatito atvejus vorasidenibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų fermentų (įskaitant ALT, AST ir gama-glutamilttransferazę (GGT)) aktyvumą ir bendrąją bilirubino koncentraciją reiki tirti prieš pradedant gydymą, bent kas antrą savaitę pirmuosius 2 mėnesius, po to bent kartą per mėnesį pirmuosius 2 metus, o vėliau – pagal klinikinės indikacijas. Jei ALT ar AST aktyvumo padidėjimas ≤ 3 kartus viršija VNR, reikia apsvarstyti kas savaitinį tyrimų atlikimą. Atsižvelgiant į kepenų fermentų aktyvumo pakitimų sunkumą, būtina sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba gydymą nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Kancerogeninio poveikio rizika

Tyrimų su gyvūnais rezultatai gali rodyti galimą kancerogeninio poveikio riziką (ypač kepenims, žr. 5.3 skyrių). Kancerogeninio poveikio tyrimų nebuvo atlikta, o ilgalaikio klinikinio saugumo duomenų nepakanka. Todėl negalima atmesti kancerogeninio poveikio rizikos žmonėms.

Vaisingos moterys / kontracepcija

Nėščiai moteriai skiriamas vorasidenibas gali pakenkti vaisiui. Prieš pradedant gydymą, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą. Vaisingos moterys gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę. Moterims, kurios planuoja susilaukti vaiko, reikia patarti kreiptis dėl konsultacijos reprodukcinės sveikatos klausimais.

Vorasidenibas gali mažinti hormoninių kontraceptikų koncentraciją, todėl gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo rekomenduojama kartu naudoti barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Pacientai vyrai

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę. Prieš gydymą vyrai turi pasitarti dėl spermos kriokonservavimo (žr. 4.6 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vorasidenibo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nenustatytas. Pacientams, kuriems jau yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), vorasidenibą reikia vartoti atsargiai ir šią pacientų populiaciją reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vorasidenibo farmakokinetikos ir saugumo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFR \leq 40 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) arba kurių inkstų funkcijos sutrikimą būtina gydyti dializėmis, neatlikta. Vorasidenibo tokiems pacientams vartoti negalima (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Laktozė

Voranigo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis tyrimais *in vitro*, vorasidenibas yra stiprus induktorius vertinant pregnano X receptorių (PXR) aktyvinimą ir gali paveikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuojančių ar pernešančių fermentų ar pernešiklių raišką reguliuoja PXR, ekspoziciją kraujo plazmoje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis vorasidenibui

Stiprūs CYP1A2 inhibitoriai

Vorasidenibo vartojant kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais (fluvoksaminu ir ciprofloksacinu), gali padidėti vorasidenibo koncentracija kraujo plazmoje. Reikia vengti tuo pat metu vartoti stiprių CYP1A2 inhibitorių; būtina apsvarstyti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra stiprūs CYP1A2 inhibitoriai, vartojimą gydymo vorasidenibu metu.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo *in vivo* metu 20 mg vorasidenibo dozę skiriant kartu su stipriu CYP1A2 inhibitoriumi (500 mg ciprofloksacino du kartus per parą 14 dienų), vorasidenibo didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) padidėjo 29 %, o plotas po koncentracijos kraujo plazmoje kreivę laiko atžvilgiu (AUC) – 153 %.

Vidutinio stiprumo CYP1A2 induktoriai

Vorasidenibo vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP1A2 induktoriais (fenitoinu ir rifampicinu), gali sumažėti vorasidenibo koncentracija kraujo plazmoje. Būtina apsvarstyti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra vidutinio stiprumo CYP1A2 induktoriai, vartojimą gydymo vorasidenibu metu.

Skrandžio rūgšties kiekį mažinantys vaistiniai preparatai

Vorasidenibą skiriant kartu su skrandžio rūgšties kiekį mažinančiu vaistiniu preparatu omeprazolu, kliniškai reikšmingų vorasidenibo farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Vorasidenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Siauro terapinio indekso citochromo P450 (CYP) substratai

Vorasidenibą skiriant kartu su CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar siauro terapinio indekso CYP3A4 substratais (įskaitant amitriptiliną, alfentanilį, karbamazepiną, ciklosporiną, dosulepiną, everolimuzą, fentanilį, fosfenitoiną, ifosfamidą, imipraminą, fenobarbitalį, fenitoiną, pimozydą, chinidiną, sirolimužą, takrolimužą, tamoksifeną, trimipraminą, valpro rūgštį ir varfariną, tačiau jais neapsiribojant) gali sumažėti šių vaistinių preparatų koncentracija kraujo plazmoje. Reikia vengti vorasidenibą vartojantiems pacientams tuo pat metu skirti siauro terapinio indekso šių fermentų substratų.

Ne siauro terapinio indekso CYP fermentams jautrūs substratai

Vorasidenibą skiriant kartu su ne siauro terapinio indekso CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 jautriais substratais (įskaitant bupropioną, buspironą, celekoksibą, darunavirą, ibrutinibą, midazolamą, repaglinidą, sakvinavirą, tipranavirą ir triazolamą, tačiau jais neapsiribojant), gali sumažėti šių vaistinių preparatų koncentracija kraujo plazmoje. Būtina apsvarstyti alternatyvių vaistinių preparatų, kurie nėra šiems fermentams jautrūs substratai, vartojimą gydymo vorasidenibu metu.

Sąveika su pernešikliais

In vitro vorasidenibas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Vorasidenibą skirti kartu su BCRP substratais (įskaitant rozuvastatiną, tačiau juo neapsiribojant) būtina atsargiai.

Hormoniniai kontraceptikai

Vorasidenibas gali mažinti hormoninių kontraceptikų koncentraciją, todėl gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo rekomenduojama kartu naudoti barjerinės kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą, vaisingoms moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą (žr. 4.4 skyrių).

Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę. Vorasidenibo poveikis sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų metabolizmui ir veiksmingumui nebuvo tirtas, todėl būtina naudoti barjerinį metodą kaip antrą kontracepcijos formą nėštumui išvengti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Duomenų apie vorasidenibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embriono ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Vorasidenibo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos moterys, turi būti pakonsultuoti dėl galimos rizikos vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar vorasidenibo ir jo metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Žindymą būtina nutraukti gydymo laikotarpiu bei mažiausiai 2 mėnesiams po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie vorasidenibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksinio poveikio su gyvūnų patiniais ir patelėmis metu stebėta reprodukcinę organų pokyčių (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė tokio poveikio reikšmė nėra žinoma. Pacientams vyrams ir moterims, kurie planuoja susilaukti vaiko, reikia patarti kreiptis dėl konsultacijos reprodukcinės sveikatos klausimais, o vyrai prieš gydymą turi pasitarti dėl spermos kriokonservavimo (žr. 4.4 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vorasidenibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimus nuo normos, buvo ALT aktyvumo padidėjimas (59,3 %), AST aktyvumo padidėjimas (45,5 %), GGT aktyvumo padidėjimas (37,7 %), nuovargis (36,5 %) ir viduriavimas (24,6 %).

Dažniausios ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo ALT aktyvumo padidėjimas (9,6 %), AST aktyvumo padidėjimas (4,2 %) ir GGT aktyvumo padidėjimas (3,0 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos – kepenų nepakankamumas, autoimuninis hepatitas ir ALT aktyvumo padidėjimas - kiekviena pasireiškė 0,6 % Voranigo vartojusių pacientų.

Dėl ≥ 3 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimo ar autoimuninio hepatito vorasidenibo vartojimą visam laikui nutraukti reikėjo atitinkamai 3,0 % ir 0,6 % pacientų.

Dozės vartojimas dėl nepageidaujamos reakcijos buvo sustabdytas 18,6 % vorasidenibu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sustabdyti dozių vartojimą, buvo ALT aktyvumo padidėjimas (14,4 %) ir AST aktyvumo padidėjimas (6,0 %).

Vorasidenibo dozė dėl nepageidaujamos reakcijos buvo sumažinta 9,6 % pacientų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo sumažinti dozę, buvo ALT aktyvumo padidėjimas (7,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos remiantis tyrimo duomenimis (INDIGO tyrimas [N = 167]) ir Voranigo vartojimo po pateikimo į rinką patirtimi.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vorasidenibu gydytiems pacientams, yra išvardytos toliau esančioje 3 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Vorasidenibu gydytiems pacientams praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Trombocitų skaičiaus sumažėjimas ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hiperglikemija
		Apetito sumažėjimas
		Hipofosfatemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Svaigulys
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dispėja
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
		Pilvo skausmas
	Dažnas	Gastroezofaginio reflukso liga
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^a
		Aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^a
		Gama-gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas ^a
	Dažnas	Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas ^a
		Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas ^a
	Nedažnas	Kepenų nepakankamumas
		Autoimuninis hepatitas

	Nežinomas	Kepenų nekrozė
		Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas*
		Ūminis hepatitas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis

* Identifikuota vartojant po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

^a Laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos yra apibūdinami kaip naujas nukrypimo nuo normos atsiradimas arba pablogėjimas bent vienu laipsniu nuo pradinio lygio arba jei pradinis lygis nežinomas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hepatotoksinis poveikis

INDIGO tyrimo metu iš 167 pacientų, kurie buvo gydomi vorasidenibu, 18,6 % pasireiškė ALT aktyvumo padidėjimas, kai VNR buvo viršyta > 3 kartus, o 8,4 % pasireiškė AST aktyvumo padidėjimas, kai VNR buvo viršyta > 3 kartus. Iš šių pacientų 1,2 % tuo pat metu padidėjo ALT ar AST aktyvumas VNR viršijant > 3 kartus ir bendrojo bilirubino koncentracija VNR viršijant > 2 kartus. Kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimas buvo laikinas ir pagerėjo arba išnyko pakeitus dozę ar visam laikui nutraukus gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Laiko iki pirmojo AST ir ALT aktyvumo padidėjimo (bet kokio laipsnio) pasireiškimo mediana buvo 85,0 dienos (intervalas: 14–451 diena) ir 57,0 dienos (intervalas: 1–506 dienos). Kiekviena iš šių nepageidaujamų reakcijų – kepenų nepakankamumas, kepenų nekrozė ir autoimuninis hepatitas – buvo praneštos po vieną kartą vartojant vorasidenibo INDIGO tyrimo metu. (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju tikėtinas toksinis poveikis yra su vorasidenibu susijusių nepageidaujamų reakcijų paūmėjimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina atidžiai stebėti ir skirti tinkamą palaikomąją priežiūrą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Specifinio priešnuodžio vorasidenibo perdozavimo atveju nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, kiti antineoplastiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XM04.

Veikimo mechanizmas

Vorasidenibas yra inhibitorius, kuris veikia mutavusius IDH1 ir IDH2 fermentus. Pacientams, kuriems yra diagnozuota astrocitoma ar oligodendroglioma, IDH1 ir IDH2 mutacijos sukelia perteklinį onkogeninio metabolito 2-hidroksigliutarato (2-HG) susidarymą, todėl pablogėja ląstelinė diferenciacija, o tai skatina onkogenezę. Vorasidenibo sukeliamas IDH1 ir IDH2 mutavusių fermentų slopinimas mažina nenormalų 2-HG susidarymą, todėl vyksta piktybinių ląstelių diferenciacija ir sumažėja jų proliferacija. Ikiklinikinių tyrimų, kurių metu būtų vertintas vorasidenibo gebėjimas mažinti naviko dydį, neatlikta.

Farmakodinaminis poveikis

Buvo nustatyta, kad gydomoji vorasidenibo dozė mažina 2-HG koncentraciją navike asmenims, kuriems nustatyta glioma su IDH1 ar IDH2 mutacija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vorasidenibo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami 3 fazės, atsitiktinių imčių (1:1), daugiacentriu, dvigubai koduotu, placebo kontroliuotu INDIGO tyrimu, kuriame dalyvavo 331 suaugusysis ir ≥ 12 metų paauglys, sveriantis ≥ 40 kg. Tinkamiems pacientams turėjo būti diagnozuota 2 laipsnio astrocitoma ar oligodendroglioma, remiantis 2016 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kriterijais, su IDH1 R132 mutacija ar IDH2 R172 mutacija, vienintelis skirtas gydymas turėjo būti operacija, įskaitant biopsiją, nevisišką rezekciją (angl. *sub-total resection*) ir visišką rezekciją (angl. *gross-total resection*), ir, tyrėjo nuomone, turėjo nebūti skubaus poreikio gydyti chemoterapija ar radioterapija. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu įvertinamas, išmatuojamas ir nekaupiantis navikas, patvirtintas koduoto nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *blinded independent review committee*, BIRC). Pacientai, kuriems buvo patvirtinta liga su centriniu kaupimu, galėjo būti įtraukiami, jei kaupimas buvo minimalus, ne mazginis, neišmatuojamas ir nekito paskutiniuose 2 tyrimuose. Į INDIGO tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas vėžio gydymas, įskaitant chemoterapiją ar radioterapiją. IDH1 ar IDH2 mutacijų būklė buvo perspektyviai nustatyta naudojant *Oncomine Dx Target Test*.

Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims ir vartojo arba 40 mg vorasidenibo vieną kartą per parą, arba atitinkamo placebo, kol pasireiškė radiografinis ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis. Priskyrimas atsitiktinėms imtims buvo stratifikuotas pagal 1p19q būklę (kartu pasireiškianti delecija yra arba nėra) ir pradinį naviko dydį (skersmuo ≥ 2 cm arba < 2 cm). Pacientai, kurie buvo atsitiktinai priskirti vartoti placebo, galėjo vietoj placebo pradėti vartoti vorasidenibą pasireiškus radiografiniam progresavimui, jei, tyrėjo nuomone, nebuvo skubaus poreikio gydyti chemoterapija ar radioterapija.

Pagrindinė matuojama veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be radiografinio ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS), BIRC įvertintas pagal modifikuoto atsako vertinimo neuro-onkologijoje mažo laipsnio gliomai (angl. *response assessment in neuro-oncology for low grade glioma*, RANO-LGG) kriterijus (tik radiografinis progresavimas).

Pacientų demografinės ir ligos charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. 168 pacientų, kurie buvo atsitiktinai priskirti vartoti vorasidenibo, amžiaus mediana buvo 41 metai (intervalas: 21–71 metai), 98,8 % pacientų buvo 18–64 metų. Vienas pacientas 16 metų vaikas buvo atsitiktinai priskirtas vartoti placebo, ir nė vienas jaunesnis nei 18 metų pacientas nebuvo atsitiktinai priskirtas vartoti vorasidenibo. Dauguma pacientų buvo vyrai (60,1 %), 74,4 % buvo baltodžiai, 3,0 % – azijiečiai, 1,2 % – juodaodžiai, 1,2 % – kiti, 19,6 % – nenurodė; 53,6 % *Karnofsky* funkcinės būklės (angl. *Karnofsky Performance Status*, KPS) įvertinimas buvo 100, 45,8 % KPS įvertinimas buvo 90–80 ir 0,6 % KPS įvertinimas buvo 70–60. Daugumai pacientų jau buvo atlikta bent 1 gliomos operacija (75 %), o 25 % buvo atliktos ≥ 2 operacijos. Abiejose grupėse 95 % pacientų turėjo IDH1 R132 mutaciją ir 5 % turėjo IDH2 R172 mutaciją.

Veiksmingumo rezultatai remiantis PFS yra apibendrinti 4 lentelėje ir 1 paveiksle.

4 lentelė. INDIGO tyrimo veiksmingumo rezultatai (tyrimas AG881-C-004)

Veiksmingumo parametras	Voranigo 40 mg per parą (n = 168)	Placebas (n = 163)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS)		
Reiškinių skaičius, n (%)		
Progresuojanti liga	47 (28,0)	88 (54,0)
Mirtis	0	0
PFS mediana, mėnesiai (95 % PI)^a	27,7 (17,0, NĮ)	11,1 (11,0, 13,7)
Rizikos santykis (95 % PI)^b	0,39 (0,27, 0,56)	
p rodmuo^c	0,000000067	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = neįvertinama

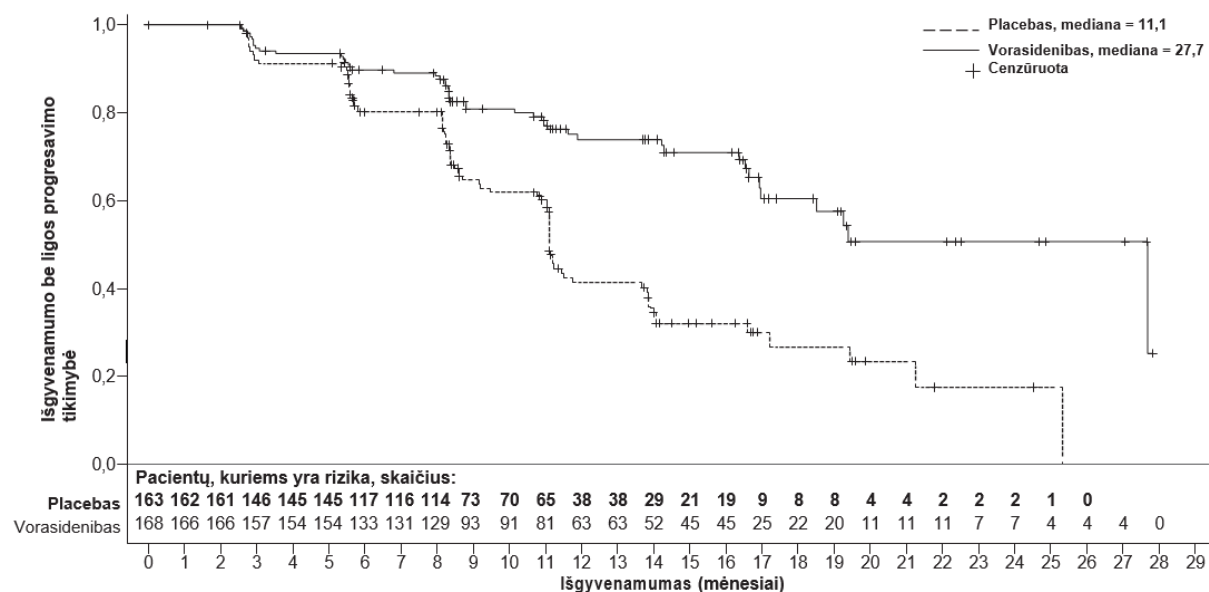
Visa analizės grupė apėmė visus pacientus, kurie buvo priskirti atsitiktinėms imtims.

^a 95 % pasikliautiniai intervalai medianai buvo apskaičiuoti naudojant *Brookmeyer* ir *Crowley* metodą.

^b Apskaičiuota naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį, koreguojant pagal šiuos stratifikavimo veiksnius: 1p19q būklę ir pradinį naviko dydį.

^c Apskaičiuota naudojant vienpusį stratifikuotą *log-rank* testą. PFS buvo tikrinamas esant vienpusiam veiksmingumo α lygiui 0,000359, remiantis atnaujinta veiksmingumo riba, atitinkančia 82 % informacijos dalį.

1 paveikslas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo remiantis BIRC peržiūra *Kaplan-Meier* kreivė INDIGO tyrime



Atnaujintas PFS pagal BIRC analizę, atliktą 96 % (N = 158) atvejų, patvirtino palankų vorasidenibo poveikį palyginti su placebo (rizikos santykis: 0,35 [95 % PI: 0,25, 0,49]). Po 24 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 59 % (95 % PI: 48,4, 67,8) vorasidenibo grupėje ir 26 % (95 % PI: 17,9, 35,3) placebo grupėje. PFS mediana nebuvo įvertinama (95 % PI: 22,1, NĮ) vorasidenibo grupėje ir buvo 11,4 (95 % PI: 11,1, 13,9) mėnesio placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Paaugliai, kurių amžius yra nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų

Vorasidenibo vartojimą pacientams, kurių amžius yra nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų ir kuriems yra diagnozuota astrocitoma ar oligodendroglioma su IDH1 ar IDH2 mutacija, paremia farmakokinetikos

duomenys, kurie rodo, kad amžius neturi kliniškai reikšmingo poveikio vorasidenibo farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vorasidenibo farmakokinetika buvo apibūdinta pacientams, kuriems diagnozuota mažo laipsnio glioma su IDH1 arba IDH2 mutacija, ir sveikiems žmonėms. Vorasidenibo farmakokinetikos savybės pacientams, sergantiems mažo laipsnio glioma, ir sveikiems asmenims yra panašios.

Absorbcija

Po vienkartinės 40 mg dozės pavartojimo per burną laiko iki vorasidenibo C_{max} atsiradimo mediana (T_{max}) buvo 2,0 valandos, C_{max} geometrinis vidurkis buvo 75,4 ng/ml (VK%: 44), AUC geometrinis vidurkis buvo 2,860 val.*ng/ml (VK%: 56). Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vorasidenibo C_{max} geometrinis vidurkis buvo 133 ng/ml (VK%: 73) ir AUC geometrinis vidurkis buvo 1,988 val.*ng/ml (VK%: 95). Daugumai pacientų antrasis koncentracijos kraujo plazmoje pikas atsirado 24 valandų laikotarpiu po vaistinio preparato pavartojimo, tačiau koncentracija buvo mažesnė nei stebėta C_{max} praėjus 2 valandoms po dozės pavartojimo. Nors absoliutus biologinis prieinamumas tiesiogiai nustatytas nebuvo, apskaičiuota, kad vorasidenibo 40 mg plėvele dengtų tablečių absorbcija yra vidutinės apimties arba didelė.

Kaupimosi santykis buvo maždaug 3,8 C_{max} ir 4,4 AUC. Vaistinį preparatą dozuojant kartą per parą, pusiausvyrinė apykaita kraujo plazmoje atsirado praėjus 2–3 savaitėms.

Vorasidenibo vidutinė C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 3,1 karto ir 1,4 karto, kai vorasidenibas buvo vartojamas su labai riebiu maistu. Vorasidenibo vartojant su maistu, kuriame yra mažai riebalų, vorasidenibo C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 2,3 karto ir 1,4 karto (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Vorasidenibo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 3 930 l (VK%: 40). Vorasidenibo pasiskirstymo tūris po vienos 0,1 mg mikrodosės suleidimo į veną yra 1 110 l. Prie kraujo plazmos baltymų prisijungusi vorasidenibo ir AGI-69460 dalis buvo atitinkamai 97 % ir 87 %. Tiek vorasidenibas, tiek AGI 69460 pirmiausia jungiasi prie kraujo serumo albumino, o ne prie alfa-1 rūgštinio glikoproteino. Vorasidenibo koncentracijos kraujyje ir kraujo plazmoje santykis yra 0,87, AGI-69460 koncentracijos kraujyje ir kraujo plazmoje santykis yra 1,38, o vorasidenibo koncentracijos smegenų navike ir kraujo plazmoje santykis yra 1,6.

Biotransformacija

Vorasidenibą daugiausia metabolizuoja CYP1A2, o CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5 prisideda nereikšmingai arba nežymiai. Su CYP nesusiję metabolizmo mechanizmai gali sudaryti iki 30 % vorasidenibo kepenų metabolinio klirenso.

AGI 69460 yra vorasidenibo tolesnis aktyvus metabolitas. Po vienkartinės 40 mg vorasidenibo dozės pavartojimo per burną, stebėtas metabolito AGI-69460 T_{max} buvo 336 valandos, stebėtas C_{max} geometrinis vidurkis buvo 3,32 ng/ml (VK%: 55,6) ir AUC_{0-t} geometrinis vidurkis buvo 1 172 val.*ng/ml (VK%: 61). Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, AGI-69460 $C_{min,ss}$ geometrinis vidurkis buvo 111 ng/ml (VK%: 58) ir AUC_{0-4} geometrinis vidurkis 2 ciklo 1 dieną buvo 190 val.*ng/ml (VK%: 90).

Sąveika

In vitro vorasidenibas sukelia stiprų sužadinamąjį poveikį jautriems CYP3A4 substratams ir vidutinio sunkumo sužadinamąjį poveikį jautriems CYP2B6 ir CYP2C19 substratams (žr. 4.5 skyrių).

In vitro duomenys rodo, kad vorasidenibas yra BCRP inhibitorius. Vorasidenibas neslopina P-glikoproteino (P-gp) ir kepenų pernešiklio organinio anijono pernašos polipeptido (angl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1. *In vitro* AGI-69460 yra BCRP ir OATP1B3 inhibitorius.

Vorasidenibas nėra P-gp, BCRP ar kepenų pernešiklių OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

Eliminacija

Skiriant miltelių kapsulėje farmacinę formą, kai absoliutus biologinis prieinamumas yra <34 %, per 44 dienas buvo išskirta maždaug 89 % skirto vorasidenibo radioaktyviosios dozės: 85 % – su išmatomis ir 4,5 % – su šlapimu. Didžiąją dalį skirto radioaktyvumo, kuris buvo nustatytas išmatose, sudarė nepakitęs vorasidenibas (55 %), o šlapime nepakitusio vorasidenibo neaptikta.

Galutinis terminalinis vorasidenibo pusinės eliminacijos laikas yra 238 valandos (VK%: 57), veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra 63,2 valandos (VK%: 75), o vidutinis tariamasis klirensas yra 14,0 l/val. (VK%: 56).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pavartojus Voranigo, vorasidenibo C_{max} ir AUC 10–40 mg dozių intervale didėja proporcingai.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Kliniškai reikšmingo poveikio vorasidenibo farmakokinetikai senyviems pacientams (iki 75 metų) nepastebėta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFR > 40$ ml/min./1,73 m²) kliniškai reikšmingo poveikio vorasidenibo farmakokinetikai nedarė. Duomenų apie vorasidenibo farmakokinetiką pacientų, kurių $aGFR \leq 40$ ml/min./1,73 m² arba kurių inkstų funkcijos sutrikimą būtina gydyti dializėmis, organizme nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Vidutinio sunkumo (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingo poveikio vorasidenibo ir AGI-69460 farmakokinetikai nedaro. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie per burną pavartojo vienkartinę 20 mg vorasidenibo dozę, kliniškai reikšmingų bendrojo ar laisvojo (neprisijungusio) vorasidenibo koncentracijos pokyčių nenustatyta (vorasidenibo C_{max} rodmenys buvo panašūs, stebėtas vorasidenibo AUC_{0-4} padidėjimas 26,0 % ir AGI-69460 ekspozicijos sumažėjimas). Duomenų apie vorasidenibo ir AGI-69460 farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kita

Kliniškai reikšmingo poveikio vorasidenibo farmakokinetikai, atsižvelgiant į amžių (nuo 16 iki 75 metų), rasę, etninę priklausomybę ir kūno svorį (nuo 43,5 iki 168 kg), nepastebėta. Pastebėta, kad moterims vorasidenibo ekspozicija buvo 1,6 karto didesnė, palyginti su vyrais.

Vaikų populiacija

Farmakokinetiniai duomenys parodė, kad amžius neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos vorasidenibo farmakokinetikai. Manoma, kad vorasidenibo ekspozicija suaugusiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams bus panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus nustatyti pagrindiniai toksinio poveikio taikiniai buvo kepenys, virškinimo traktas, oda, inkstai, skeleto raumenys, reprodukciniai organai ir pieno liaukos.

Vorasidenibas nesukėlė genotoksinio poveikio atliekant *in vitro* bakterijų atvirkštinės mutacijos (*Ames*) testą, *in vitro* žmogaus limfocitų mikrobranduolių vertinimą ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių vertinimą. AGI-69460, pagrindinis cirkuliuojantis metabolitas, nesukėlė genotoksinio poveikio *Ames* testo, žmogaus limfocitų mikrobranduolių tyrimo *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių bei „Comet“ tyrimų *in vivo* metu.

13 savaičių trukmės tyrime su beždžionėmis *Kupffer* ląstelių hiperplazija buvo pastebėta pirminės nekropsijos metu ir pablogėjo po atsigavimo laikotarpio, kai ekspozicija buvo 8 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją. Be to, toksinio poveikio žiurkėms tyrimų rezultatai rodė hormonų sutrikimus. Tokie rezultatai gali rodyti galimą kancerogeninę riziką. Kancerogeninio poveikio tyrimai su vorasidenibu dar neatlikti.

Vorasinibo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta. Poveikis reprodukciniams organams po vorasidenibo skyrimo žiurkėms buvo pastebėtas atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus. Nepageidaujamas poveikis patelių reprodukciniams organams pasireiškė kiaušidžių, gimdos, gimdos kaklelio ir makšties atrofija bei rudos ciklo pakitimais. Žiurkių patinams buvo pastebėtas poveikis sėklidės prielipui (ląstelių liekanos), sėklinėms pūslelėms / prostatai (atrofija) ir sėklidėms (svoris, kanalėlių degeneracija). Tokie rezultatai buvo pastebėti skiriant mažiausią tirtą 5 mg/kg paros dozę 13 savaičių trukmės tyrimo su žiurkėmis metu, esant 26 kartus didesniai ekspozicijos lygiui nei ekspozicija žmogaus organizme skiriant 50 mg paros dozę.

Vorasidenibas vaikingoms žiurkėms ir triušiams sukėlė toksinį poveikį embrionui (dažnesni rezorbcijos atvejai, sulėtėjęs kaulėjimas, inkstų ir sėklidžių visceraliniai sklaidos defektai žiurkėms). Toks poveikis pasireiškė vartojant didesnes dozes, palyginti su pacientams skiriamomis terapinėmis paros dozėmis. Ekspozicijos santykis, esant NOEL, kai nebuvo poveikio žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymuisi, buvo atitinkamai nuo 8,0 iki 28,5 ir nuo 1,1 iki 4,9, žiurkėms – 6 ir 17 vaikingumo dienomis, triušiams – 6 ir 19 vaikingumo dienomis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska

Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė (sudėtyje yra mikrokristalinės celiuliozės ir bevandenio koloidinio silicio dioksido)

Magnio stearatas (E470b)

Natrio laurilsulfatas (E487)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Laktozė monohidratas

Makrogolis (E1521)

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Hipromeliozė (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

48 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas DTPE buteliukas su polipropileno (PP) vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir polietileno (PE) indukcinio šiluminio sandarinimo plėvele; buteliuke yra trys silikagelio DTPE talpyklės. Pakuotės dydis – 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pacientams reikia nurodyti nenuryti tablečių buteliuke esančio silikagelio sausiklio.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės
vorasidenibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nepanaudotą turinį tinkamai išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1912/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Voranigo 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės
vorasidenibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nepanaudotą turinį tinkamai išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1912/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės
vorasidenibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nepanaudotą turinį tinkamai išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1912/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Voranigo 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės
vorasidenibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nepanaudotą turinį tinkamai išmeskite.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1912/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Voranigo 10 mg plėvele dengtos tabletės Voranigo 40 mg plėvele dengtos tabletės vorasidenibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Voranigo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Voranigo
3. Kaip vartoti Voranigo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Voranigo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Voranigo ir kam jis vartojamas

Kas yra Voranigo ir kaip jis veikia

Voranigo yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vorasidenibo.

Juo gydomas smegenų vėžys, vadinamas astrocitoma arba oligodendroglioma, suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg, jei vienintelis ankstesnis gydymo būdas buvo operacija ir nėra skubaus poreikio taikyti kitokį gydymą, pavyzdžiui, radioterapiją ar chemoterapiją.

Šis vaistas vartojamas tik tada, kai vėžio ląstelėse yra genų, gaminančių baltymus IDH1 ir IDH2, pokyčių (mutacijų). Prieš pradėdant gydymą, gydytojas atliks tyrimą, kad patikrintų, ar ląstelės turi šią mutaciją. Baltymai IDH1 ir IDH2 atlieka svarbią funkciją gaminant energiją ląstelėms, o kai *IDH1* genas arba *IDH2* genas mutuoja, šie baltymai pakinta ir tinkamai neveikia. Dėl to ląstelėse atsiranda pokyčių, kurie gali sukelti vėžio išsivystymą.

Veiklioji Voranigo medžiaga vorasidenibas blokuoja nenormalius IDH1 ir IDH2 baltymus. Pacientams, sergantiems smegenų vėžiu astrocitoma arba oligodendroglioma, šie baltymai veikia netinkamai, todėl gaminama per daug medžiagos, vadinamos 2-hidroksigliutaratu (2-HG), kuri dalyvauja normalių ląstelėms virtimo vėžinėmis ląstelėmis procese. Blokuodamas šiuos baltymus, vorasidenibas sustabdo nenormalią 2-HG gamybą, o tai padeda sulėtinti arba sustabdyti vėžio augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Voranigo

Voranigo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vorasidenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Voranigo:

- jeigu yra inkstų sutrikimų;
- jeigu yra kepenų sutrikimų.

Kepenų funkcijos stebėjimas

Voranigo gali paveikti Jūsų kepenų funkciją. Prieš pradėdant gydymą Voranigo ir prireikus gydymo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip gerai veikia Jūsų kepenys. Prireikus gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu Jums atsiras bet kuris toliau išvardytas poveikis, nes tai gali būti kepenų sutrikimų požymiai ir simptomai:

- odos ar akių baltosios dalies pageltimas (gelta);
- tamsus „arbatos spalvos“ šlapimas;
- apetito praradimas;
- skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje;
- silpnumas arba stiprus nuovargis.

Nėštumas ir pastojimo kontrolė

Šis vaistas nėštumo laikotarpiu gali pakenkti kūdikiui. Moterys, kurios gali pastoti, gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po gydymo nutraukimo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę.

Voranigo vartojantys vyrai taip pat turi naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę gydymo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po gydymo nutraukimo, jei jų partnerė gali pastoti (žr. skyrių „Kontracepcija moterims ir vyrams“).

Vaikams

Neduokite šio vaisto jaunesniems nei 12 metų vaikams. Jis nebuvo tirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Voranigo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, nes Voranigo gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį, o kai kurie kiti vaistai gali keisti Voranigo poveikį.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų.

Toliau išvardyti vaistai gali padidinti Voranigo šalutinio poveikio riziką, nes jie didina Voranigo kiekį kraujyje.

- **Ciprofloksacinas** (vartojamas bakterinėms infekcijoms gydyti).
- **Fluvoksaminas** (vartojamas depresijai gydyti).

Toliau išvardyti vaistai gali sumažinti Voranigo veiksmingumą, nes jie mažina Voranigo kiekį kraujyje.

- **Rifampicinas** (naudojamas tuberkuliozei ar tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti).
- **Fenitoinas** (vartojamas epilepsijai gydyti).

Voranigo gali sumažinti toliau išvardytų vaistų veiksmingumą, sumažindamas šių vaistų kiekį kraujyje.

- **Alfentanilis** (vartojamas anestezijai operacijos metu).
- **Karbamazepinas, fosfenitoinas, fenobarbitalis, fenitoinas** (vartojami traukuliams gydyti).
- **Ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas** (vaistai, vartojami po organų persodinimo ir padedantys kontroliuoti organizmo imuninę reakciją).
- **Fentanilis** (vartojamas nuo stipraus skausmo).
- **Pimozidas** (vartojamas neįprastoms mintims ir jausmams gydyti).
- **Chinidinas** (vartojamas nenormaliam širdies ritmui gydyti).
- **Ibrutinibas, ifosfamidais, tamoksifenas** (vartojami tam tikram vėžiui gydyti).

- **Buspironas** (vartojamas nervų sistemos sutrikimams gydyti ir (arba) nerimui mažinti).
- **Darunaviras, sakvinaviras, tipranaviras** (vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti).
- **Midazolamas, triazolamas** (vartojami miegui gerinti ir (arba) nerimui malšinti).
- **Amitriptilinas, dosulepinas, imipraminas, trimipraminas** (vartojami depresijai gydyti).
- **Bupropionas** (vartojamas padėti mesti rūkyti).
- **Celekoksibas** (vartojamas artritui gydyti).
- **Repaglinidas** (vartojamas cukriniam diabetui gydyti).
- **Rozuvastatinas** (vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti kraujyje).
- **Valpro rūgštis** (vartojama epilepsijai gydyti).
- **Varfarinas** (vartojamas nuo kraujo krešulių susidarymo).
- **Hormoniniai kontraceptikai** (vaistai, vartojami nėštumui išvengti, pavyzdžiui, kontraceptinės tabletės). Žr. toliau esantį skyrių „Kontracepcija moterims ir vyrams“.

Čia išvardyti vaistai gali būti ne vieninteliai, kuriems gali pasireikšti sąveika su Voranigo. Prieš pradėdami vartoti bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Voranigo negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Jei esate vaikų susilaukti galinti moteris, prieš pradėdant gydymą gydytojas turi nurodyti atlikti nėštumo testą.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Jei vartodama Voranigo pastojote, nedelsdama kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Kontracepcija moterims ir vyrams

Voranigo negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Pastoti galinčios moterys arba vyrai, kurių partnerės gali pastoti, gydymo Voranigo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti. Voranigo gali sutrikdyti hormoninių kontraceptikų (tokių kaip kontraceptinės tabletės, kontraceptiniai pleistrai ar implantai) tinkamą veikimą. Jei Jūs ar Jūsų partneris naudojate hormoninius kontraceptikus nėštumui išvengti, taip pat turite naudoti barjerinį metodą (pvz., prezervatyvus ar diafragmą).

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju apie Jums ir Jūsų partneriui tinkamus kontracepcijos metodus.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Voranigo patenka į motinos pieną. Voranigo vartojimo metu ir mažiausiai 2 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo nemaitinkite krūtimi.

Vaisingumas

Voranigo gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui susilaukti kūdikio. Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Voranigo paveiks Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Voranigo sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (jos randama piene ir pieno produktuose). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Voranigo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Voranigo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems):

- pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg, gerti **40 mg (vieną 40 mg tabletę)** vieną kartą per parą.
- pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, Voranigo vartoti negalima.

Jeigu vartojant Voranigo pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą. Nekeiskite dozės ir nenutraukite Voranigo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Kaip ir kada vartoti Voranigo

- Voranigo vartojamas per burną vieną kartą per parą. Turite stengtis vaistą vartoti kasdien tuo pačiu metu.
- Nurykite visą tabletę užgerdami stikline vandens. Tabletės nedalykite, netraiškykite ir nekramtykite; jei nenuryjate sveikos tabletės, galite suvartoti ne visą reikiamą dozę.
- Nevalgykite maisto bent 2 valandas prieš tabletės išgėrimą ir 1 valandą po jo.
- Jei išgėrę įprastinę dozę vemiate, papildomos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite numatytu laiku.

Nenurykite buteliuke esančios sausiklio pakuotės.

Ką daryti pavartojus per didelę Voranigo dozę?

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Voranigo

Stenkitės nepraleisti Voranigo dozės. Jeigu dozę suvartoti pavėlavote mažiau nei 6 valandas, išgerkite ją, kai tik prisiminsite, o kitą dozę vartokite numatytu laiku. Jeigu dozę suvartoti pavėlavote daugiau kaip 6 valandas, ją reikia praleisti ir kitą dozę išgerti numatytu laiku.

Nustojus vartoti Voranigo

Nenutraukite Voranigo vartojimo, nebent taip nurodė gydytojas. Svarbu Voranigo vartoti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek Jums paskyrė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jei pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškia bet koks sunkus šalutinis poveikis, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali sumažinti dozę, sustabdyti gydymą arba jį visiškai nutraukti.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais (žr. 2 skyrių „Kepenų funkcijos stebėjimas“).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- būklė, kai organizmo imuninė sistema klaidingai puola kepenis (autoimuninis hepatitas); tai gali sukelti kepenų pažeidimą;
- kepenų ląstelių žūtis (kepenų nekrozė);
- kepenų nesugebėjimas tinkamai funkcionuoti (kepenų nepakankamumas).

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- vaisto sukkelto kepenų pažeidimo požymiai ir simptomai (žr. 2 skyrių „Kepenų funkcijos stebėjimas“);
- staiga pasireiškęs kepenų uždegimas (ūminis hepatitas).

Kitoks šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- sumažėjęs kraujo trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) skaičius, nustatomas kraujo tyrimais; dėl to gali atsirasti kraujavimas ir kraujosruvos;
- nuovargis;
- svaigulys (alpulys).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs bilirubino, geltonos spalvos kraujo pigmento skilimo produkto, kiekis kraujyje (žr. 2 skyrių „Kepenų funkcijos stebėjimas“);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija);
- sumažėjęs apetitas;
- mažas fosfatų kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimais (hipofosfatemija); tai gali sukelti minčių susipainiojimą ar raumenų silpnumą;
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- liga, kai skrandžio rūgštis patenka į stemplę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Voranigo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Voranigo sudėtis

Veiklioji medžiaga yra vorasidenibas.

- Voranigo 10 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).
- Voranigo 40 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg vorasidenibo (hemicitrinų rūgšties hemihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas (E470b) ir natrio laurilsulfatas (E487).
- Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), laktozė monohidratas ir makrogolis (E1521).
- Spausdinimo rašalas: juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir hipromeliozė (E464).

Žr. 2 skyrių „Voranigo sudėtyje yra laktozės“ ir „Voranigo sudėtyje yra natrio“.

Voranigo išvaizda ir kiekis pakuotėje

10 mg plėvele dengtos tabletės

- Baltos arba balkšvos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „10“.

40 mg plėvele dengtos tabletės

- Baltos arba balkšvos, pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „40“.

Voranigo tiekiamas plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir 3 sausiklio talpyklės. Buteliukai supakuoti į kartono dėžutę. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

Registruotojas

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.