

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg vorasideniba (*vorasidenibum*) (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 0,60 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg vorasideniba (*vorasidenibum*) (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur laktozes monohidrātu, kas atbilst 2,39 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes

Baltas līdz pelēkbaltas apaļas tabletes ar diametru 6 mm un iespaidumu “10” vienā pusē.

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes

Baltas līdz pelēkbaltas iegarenas tabletes ar garumu 14,8 mm, platumu 6,3 mm un iespaidumu “40” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Voranigo monoterapijā ir indicēts galvenokārt kontrastvielu nekrājošas 2. pakāpes astrocitomas vai oligodendrogliomas ar IDH1 R132 vai IDH2 R172 mutāciju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ķermeņa svaru virs 40 kg, kuriem ir veikta tikai ķirurģiska intervence, un nav nepieciešama tūlītēja staru terapija vai ķīmijterapija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt un pārraudzīt ārsti, kuriem ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms Voranigo uzsākšanas ir jāapstiprina izocitrāta dehidrogenāzes -1 (IDH1) R132 vai izocitrāta dehidrogenāzes -2 IDH2 R172 mutācija, izmantojot piemērotu diagnostisko testu. IDH1 un IDH2 mutācijas esamība ir jāpārbauda ar CE marķētu šim mērķim paredzētu *in vitro* diagnostisko (IVD) testu. Ja ar CE marķēts IVD tests nav pieejams, IDH1 R132 vai IDH2 R172 mutācija ir jānosaka ar alternatīvu validētu testu.

Devas

Voranigo ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir 40 mg vienu reizi dienā pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg. Pacientiem ar ķermeņa masu zem 40 kg nav rekomendētās devas, jo nav klīnisko datu par šo populāciju.

Ārstēšana jāturpina, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums vai pacientam attīstās terapijas nepanesība.

Izlaistas vai atliktas devas

Ja deva ir izlaista vai nav lietota ierastajā laikā, tā jālieto pēc iespējas ātrāk 6 stundu laikā pēc izlaistās devas. Nākamā deva jālieto ierastajā plānotajā laikā.

Ja deva ir izlaista pirms vairāk nekā 6 stundām, tā ir jāizlaiž pavisam un nākamā deva ir jālieto ierastajā plānotajā laikā.

Ja deva tiek izvemta, nedrīkst lietot tabletes šīs devas aizstāšanai. Tabletes jālieto nākamajā dienā, kā ierasts.

Pirms zāļu lietošanas veicamie piesardzības pasākumi un kontrole

Pilna asins aina un asins bioķīmiskās analīzes, tai skaitā aknu enzīmu līmenis, ir jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas vienu reizi divās nedēļās pirmos 2 mēnešus, pēc tam vienu reizi mēnesī pirmos 2 terapijas gadus un turpmāk atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Noteiktiem pacientiem var būt nepieciešama biežāka un nepārtraukta kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Ņemot vērā zāļu drošumu un panesamību konkrētam pacientam, iespējams jāpārtrauc šo zāļu lietošana vai jāsamazina to deva. Ieteicamie devas samazināšanas līmeņi ir norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamie devas samazināšanas līmeņi

Devas līmenis	Deva un shēma	Tablešu skaits un stiprums
Sācumdeva	40 mg vienu reizi dienā	Viena 40 mg tablete vienu reizi dienā

1. tabula. Ieteicamie devas samazināšanas līmeņi

Devas līmenis	Deva un shēma	Tablešu skaits un stiprums
Pirmā devas samazināšana	20 mg vienu reizi dienā	Divas 10 mg tabletes vienu reizi dienā
Otrā devas samazināšana	10 mg vienu reizi dienā	Viena 10 mg tablete vienu reizi dienā

Informācija par Voranigo devas pielāgošanu blakusparādību gadījumā ir sniegta 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi par Voranigo devas pielāgošanu blakusparādību gadījumā

Blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā rīcība
Hepatotoksicitāte (ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. pakāpe ALAT vai ASAT līmeņa pieaugums > NAR līdz 3x NAR bez vienlaicīgas kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās > 2 x NAR	Turpināt Voranigo lietošanu pašreizējā devā. Aknu enzīmu kontrole vienu reizi nedēļā, līdz tas samazinās līdz < 1. pakāpei.
	2. pakāpe ALAT vai ASAT līmenis > 3-5x NAR bez vienlaicīgas kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās > 2 x NAR	<u>Pirmā epizode:</u> atlikt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤1. pakāpei vai sākotnējam līmenim. - Atveseļošanās ≤28 dienās, atsākt Voranigo lietošanu tajā pašā devā. - Atveseļošanās >28 dienās, atsākt Voranigo lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu). <u>Atkārtota epizode:</u> atlikt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim. Atsākt Voranigo lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu).
	3. pakāpe ALAT vai ASAT līmenis > 5-20x NAR bez vienlaicīgas kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās > 2 x NAR	<u>Pirmā epizode:</u> atlikt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim. - Atveseļošanās ≤28 dienās, atsākt Voranigo lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu). - Ja neatveseļojas ≤28 dienās, pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu. <u>Atkārtota epizode:</u> pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim.

Blakusparādība	Smaguma pakāpe ^a	Ieteicamā rīcība
	2.vai 3. pakāpe Jebkāds ALAT vai ASAT līmenis > 3-20 x NAR ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos > 2 x NAR bez cita alternatīva izskaidrojuma ^b	Pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim.
	4. pakāpe Jebkāds ALAT vai ASAT līmeņa pieaugums > 20 x NAR	Pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu un kontrolēt aknu enzīmu līmeni divas reizes nedēļā līdz tas samazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim.
Citas blakusparādības	3.pakāpe	<u>Pirmā epizode:</u> atlikt Voranigo lietošanu līdz tas samazinās līdz ≤ 1. pakāpei vai līdz sākotnējam līmenim. Atsākt Voranigo lietošanu ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu). <u>Atkārtota epizode:</u> pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu.
	4.pakāpe	Pilnībā pārtraukt Voranigo lietošanu.

Saīsinājumi: ALAT - alanīna aminotransferāze; ASAT - aspartāta aminotransferāze; NAR - normas augšējā robeža.

^a Nevēlamo blakusparādību pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta nevēlamo notikumu kopīgo terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE*) 5.0. versijai.

^b Ja ir noteikta alternatīva etioloģija, apsvērt Voranigo atsākšanu ar samazinātu devu (skat. 1.tabulu) pēc samazināšanās līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] > 40 ml/min/1,73 m²) sākumdeva nav jāpielāgo. Vorasideniba un metabolīta AGI-69460 farmakokinētika pacientiem ar aGFĀ ≤ 40 ml/min/1,73 m² vai nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nepieciešama dialīze, nav pētīta. Vorasidenību nedrīkst lietot pacientiem, kuriem aGFĀ ir ≤ 40 ml/min/1,73 m² vai kuriem ir nepieciešama dialīze (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem (A un B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem sākumdeva nav jāpielāgo. Vorasideniba un AGI-69460 farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav pētīta. Jāievēro piesardzība, lietojot vorasidenību pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un šī pacientu grupa ir stingri jāuzrauga (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav klīnisko datu par bērniem vecumā no 12 līdz <18 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Voranigo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes ir jālieto vienu reizi dienā aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Pacients nedrīkst ēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc Voranigo lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes ir jānorij veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens, un tās nedrīkst sadalīt, sasmalcināt un sakost, jo nav pieejami dati, kas apstiprinātu līdzīgu zāļu biopieejamību, lietojot tableti sasmalcinātā veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hepatotoksicitāte

Ar vorasidenību ārstētiem pacientiem ir novērota aknu enzīmu, tai skaitā alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās > 3 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) kopā ar kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienam ar vorasidenību ārstētam pacientam tika novērota aknu mazspēja un aknu nekroze, un vēl vienam ar vorasidenību ārstētam pacientam tika novērots autoimūns hepatīts.

Aknu enzīmu (tai skaitā ALAT, ASAT un gamma glutamiltransferāzes (GGT)) un kopējā bilirubīna līmenis ir jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc 2 nedēļām pirmo 2 terapijas mēnešu laikā, pēc tam vienu reizi mēnesī pirmos 2 terapijas gadus un turpmāk atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Jāapsver ALAT vai ASAT līmeņa kontrole vienu reizi nedēļā, ja tas ir paaugstinājies ≤ 3 reizes virs NAR. Atlikt zāļu lietošanu, samazināt zāļu devu vai pilnībā pārtraukt zāļu lietošanu, ņemot vērā aknu funkcionālo testu rezultātu noviržu smaguma pakāpi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kancerogenitātes risks

Ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina par iespējamu kancerogēnas iedarbības risku (izteikti aknās, skatīt 5.3. apakšpunktu). Pagaidām nav veikti kancerogenitātes pētījumi un ilgtermiņa klīniskie drošuma dati ir nepietiekami. Tādēļ nevar izslēgt kancerogenitātes risku cilvēkiem.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / Kontracepcija

Lietojo grūtniecei, vorasidenibs var nodarīt kaitējumu auglim. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ir ieteicams veikt grūtniecības testu. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija. Sievietēm, kuras plāno ieņemt bērnu, jāiesaka konsultēties ar reproduktīvās jomas speciālistu.

Vorasidenibs var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu sistēmisko koncentrāciju un tādēļ vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams vienlaicīgi izmantot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacienti

Vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija. Vīriešiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas kriokonservāciju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vorasideniba drošums un efektivitāte nav pierādīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Jāievēro piesardzība, lietojot vorasidenibu pacientiem ar esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un šī pacientu grupa ir stingri jāuzrauga (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Vorasideniba farmakokinētika un drošums pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ($\text{aGFA} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai ar nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nepieciešama dialīze, nav pētīta. Šiem pacientiem vorasidenibu nedrīkst lietot. (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Laktoze

Voranigo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Balstoties uz *in vitro* eksperimentiem, vorasidenibs ir spēcīgs inducētājs, aktivizējot pregnāna X receptoru (PXR), kas var ietekmēt vienlaikus lietoto zāļu, kas tiek metabolizētas vai transportētas ar enzīmiem vai transporteriem, kuru ekspresija tiek mediēta ar PXR, koncentrāciju plazmā.

Citu zāļu ietekme uz vorasidenibu

Spēcīgi CYP1A2 inhibitori

Vorasideniba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem (fluvoksamīnu un ciprofloksacīnu) var paaugstināt vorasideniba koncentrāciju plazmā. No spēcīgu CYP1A2 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās un ir jāapsver citu terapijas līdzekļu, kas nav spēcīgi CYP1A2 inhibitori, lietošana vorasideniba terapijas laikā.

In vivo zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot vienlaicīgi 20 mg vorasideniba un spēcīgu CYP1A2 inhibitoru (500 mg ciprofloksacīna divas reizes dienā 14 dienas), vorasideniba maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) paaugstinājās par 29 %, un laukums zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (AUC) palielinājās par 153 %.

Mēreni CYP1A2 inducētāji

Vorasideniba lietošana vienlaicīgi ar mēreniem CYP1A2 inducētājiem (fenitoīnu un rifampicīnu) var pazemināt vorasideniba koncentrāciju plazmā. Jāapsver citu terapijas līdzekļu, kuri nav mēreni CYP1A2 inducētāji, lietošana vorasideniba terapijas laikā.

Kuņģa skābes sekrēciju mazinoši līdzekļi

Pēc vorasideniba lietošanas vienlaicīgi ar kuņģa skābes līmeni pazeminošām zālēm omeprazolu klīniski nozīmīgas vorasideniba farmakokinētikas atšķirības netika novērotas.

Vorasideniba ietekme uz citām zālēm

Citohroma P450 (CYP) substrāti ar šauru terapeitiskās darbības intervālu

Lietojot vorasidenibu vienlaicīgi ar CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitiskās darbības intervālu (tai skaitā, bet ne tikai amitriptilīnu, alfentanilu, karbamazepīnu, ciklosporīnu, dosulepīnu, everolīmu, fentanilu, fosfenitoīnu, ifosfamīdu, imipramīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, pimoīdu, hinidīnu, sirolīmu, takrolīmu, tamoksifēnu, trimipramīnu, valproātskābi un varfarīnu), var pazemināties šo zāļu koncentrācija plazmā. Pacientiem, kuri lieto vorasidenibu, jāizvairās no šo enzīmu substrātu ar šauru terapeitiskās darbības intervālu vienlaicīgas lietošanas.

Jutīgi CYP enzīmu substrāti, kuriem terapeitiskās darbības intervāls nav šaurs

Lietojot vorasidenibu vienlaicīgi ar jutīgiem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, vai CYP3A4 substrātiem, kuriem nav šaurs terapeitiskās darbības intervāls (tai skaitā, bet ne tikai ar bupropionu, buspironu, celekoksību, darunavīru, ibrutinību, midazolāmu, repaglinīdu, sahinavīru, tipranavīru un triazolāmu), var pazemināties šo zāļu koncentrācija plazmā. Jāapsver citu terapijas līdzekļu, kas nav jutīgi šo enzīmu substrāti, lietošana vorasideniba terapijas laikā.

Mijiedarbība ar transportētājiem

In vitro, vorasidenibs ir krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein; BCRP*) inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, nozīmējot vorasidenibu kopā ar BCRP substrātiem (tajā skaitā, bet ne tikai, rosuvastatīnu).

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Vorasidenibs var pazemināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu koncentrāciju un tādēļ terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams vienlaicīgi izmantot kontracepcijas barjermetodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms vorasideniba lietošanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija. Tā kā vorasideniba ietekme uz sistēmiskas darbības kontracepcijas līdzekļu metabolismu un efektivitāti nav pētīta, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, kā otrs kontracepcijas veids jāizmanto barjermetodes (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par vorasideniba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par toksisku ietekmi uz embrija-augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vorasidenibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ir jāsniedz informācija par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vorasidenibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Datu par vorasideniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos dzīvnieku mātītēm un tēviņiem tika novērota ietekme uz reproduktīvās sistēmas orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs ietekmes klīniskā nozīme nav zināma. Sieviešu un vīriešu kārtas pacientiem, kuri plāno radīt bērnu, jāiesaka konsultēties ar reproduktīvās jomas speciālistu un vīriešiem konsultēties par spermas kriokonservāciju pirms ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vorasidenibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības, ieskaitot laboratoriskās novirzes, bija paaugstināts ALAT līmenis (59,3 %), paaugstināts ASAT līmenis (45,5 %), paaugstināts GGT līmenis (37,7 %), nogurums (36,5 %) un caureja (24,6 %).

Biežākās ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts ALAT līmenis (9,6 %), paaugstināts ASAT līmenis (4,2 %) un paaugstināts GGT līmenis (3,0 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas izpaudās kā ALAT līmeņa paaugstināšanās, bija 0,6 % pacientu, kuri saņēma Voranigo.

Par pilnīgu vorasideniba lietošanas pārtraukšanu ≥ 3 . pakāpes ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ tika ziņots 3,0 % pacientu.

Zāļu lietošana nevēlamās blakusparādības dēļ tika pārtraukta 18,6 % ar vorasidenibu ārstēto pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, bija paaugstināts ALAT līmenis (14,4 %) un paaugstināts ASAT līmenis (6,0 %).

Nevēlamās blakusparādības dēļ vorasideniba deva tika samazināta 9,6 % pacientu. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ bija jāsamazina deva, bija paaugstināts ALAT līmenis (7,8 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots ar vorasidenibu ārstētiem pacientiem, ir uzskaitītas turpmāk 3. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pētījumā INDIGO (pētījumā AG881-C-004) ar vorasidenibu ārstētiem pacientiem (N=167)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Samazināts trombocītu skaits ^a
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperglikēmija
		Samazināta ēstgriba
		Hipofosfatēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis

Elpošanas, krūšu kurvja un starpribu traucējumi	Bieži	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
		Sāpes vēderā
	Bieži	Gastroezofageālā atvīļņa slimība
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ^a
		Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^a
		Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis ^a
	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis ^a
Vispārīgi traucējumi un zāļu ievadīšanas vietas traucējumi	Ļoti bieži	Nogurums

^a Laboratorisko rādītāju novirze ir definēta kā jauna izmaiņa vai kādas izmaiņas pastiprināšanās par vismaz vienu pakāpi salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību, vai arī sākotnējā vērtība nav zināma.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Pētījumā AG881-C-004 no 167 ar vorasidenibu ārstētiem pacientiem 18,6 % pacientu ALAT līmenis paaugstinājās > 3 reizes virs NAR un 8,4 % pacientu ASAT līmenis paaugstinājās > 3 reizes virs NAR. 1,2 % šo pacientu vienlaicīgi bija paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis > 3 reizes virs NAR un kopējā bilirubīna līmenis > 2 reizes virs NAR. Aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās bija īslaicīga un mazinājās vai izzuda pēc devas pielāgošanas vai terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Aknu mazspēju un aknu nekrozi novēroja vienam ar vorasidenibu ārstētam pacientam, un vienam ar vorasidenibu ārstētam pacientam novēroja autoimūnu hepatītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā toksicitāte izpaužas kā pastiprinātas vorasideniba nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jānovēro un jānodrošina piemērota atbalstoša aprūpe (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Specifiska antidota vorasideniba pārdozēšanas gadījumā nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi
ATĶ kods: L01XM04

Darbības mehānisms

Vorasidenibs ir inhibitors, kas vēršas pret mutācijas skartiem IDH1 un IDH2 enzīmiem. Pacientiem ar astrocitomu vai oligodendrogliomu IDH1 un IDH2 mutācijas izraisa onkogēnā 2-hidroksiglutarāta (2-HG) metabolīta pārprodukciju, kā rezultātā tiek traucēta šūnu diferenciācija un veicināta

onkoģenēze. Vorasidenibam inhibējot IDH1 un IDH2 proteīnus ar mutāciju, tiek nomākta 2-HG patoloģiska sintēze, kas izraisa ļaundabīgo šūnu diferenciāciju un to proliferācijas samazināšanos. Preklīniskie pētījumi, kuros pētīta vorasideniba spēja samazināt audzēja izmēru, netika veikti.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tika novērots, ka vorasideniba terapeitiskā dienas deva pētāmām personām, kurām ir glioma ar IDH1 vai IDH2 mutāciju, pazemina 2-HG koncentrāciju audzēja audos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vorasideniba efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā (1:1), daudzcentru, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā INDIGO 331 pieaugušajiem un ≥ 12 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg. Piemēroti bija pacienti, kuriem bija 2. pakāpes astrocītoma vai oligodendroglioma atbilstoši PVO 2016. gada kritērijiem un IDH1 R132 vai IDH2 R172 mutācija, kuriem kā vienīgā ārstēšana bija veikta operācija, tajā skaitā biopsija, daļēja rezekcija vai plaša -totāla rezekcija un kuriem pētnieka skatījumā nebija uzreiz nepieciešama ķīmijterapija vai staru terapija. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem bija ar MRI novērtējams, izmērāms, kontrastvielu neuzkrājošs audzējs, ko apstiprinājusi maskēta neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*blinded independent review committee; BIRC*). Pacientus, kuriem bija centralizēti apstiprināts kontrastvielu uzkrājošs audzējs, drīkstēja iekļaut pētījumā, ja kontrastvielas uzkrāšana bija minimāla, ne-nodulāra, neizmērāma un starp 2 jaunākajiem skenēšanas attēliem nebija izmaiņu. Pētījumā INDIGO netika iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši pretvēža terapiju, tai skaitā ķīmijterapiju vai staru terapiju. IDH1 vai IDH2 mutācijas statuss tika noteikts prospektīvi, izmantojot *Oncomine Dx Target* testu.

Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 40 mg vorasideniba iekšķīgi vienu reizi dienā vai atbilstošu placebo līdz slimības radiogrāfiskai progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši vietējam 1p19q statusam (ar vai bez vienlaicīgas delēcijas) un sākotnējam audzēja izmēram (diametrs ≥ 2 cm vai < 2 cm). Pacientiem, kuri tika randomizēti placebo lietošanai, bija atļauts nomainīt terapiju, lai pēc dokumentētas slimības radiogrāfiski noteiktas progresēšanas saņemtu vorasidenibu, ja pētnieka skatījumā viņiem tūlīt nebija nepieciešama ķīmijterapija vai staru terapija.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez radiogrāfiski noteiktas slimības progresēšanas (*progression-free survival; PFS*) BIRC vērtējumā saskaņā ar modificētiem zemas malignitātes pakāpes gliomas neiroonkoloģiskiem atbildes reakcijas vērtēšanas (*response assessment in neuro-oncology for low grade glioma; RANO-LGG*) kritērijiem (tikai attiecībā uz slimības radiogrāfiski noteiktu progresēšanu).

Pacientu demogrāfija un slimības raksturojums starp terapiju grupām bija līdzsvarots. 168 vorasideniba lietošanai randomizēto pacientu vecuma mediāna bija 41 gads (diapazonā no 21 līdz 71 gadam), 98,8 % pacientu bija 18-64 gadus veci. Viens 16 gadus vecs pediatrikais pacients tika randomizēts placebo lietošanai un neviens par 18 gadiem jaunāks pacients netika randomizēts vorasideniba lietošanai. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (60,1 %), 74,4 % bija baltās rases pārstāvji, 3,0 % bija aziāti, 1,2 % bija melnās rases pārstāvji, 1,2 % bija citas rases pārstāvji, 19,6 % pacientu rase nebija noteikta. 53,6 % pacientu Karnofska funkcionālo spēju statusa (*Karnofsky Performance Status; KPS*) indeksa vērtība bija 100, 45,8 % pacientu KPS indeksa vērtība bija 90-80, un 0,6 % pacientu KPS indeksa vērtība bija 70-60. Lielākajai daļai pacientu iepriekš gliomas ārstēšanai bija veikta vismaz viena operācija (75 %), bet 25 % iepriekš bija veiktas ≥ 2 operācijas. Abās grupās 95 % pacientu bija IDH1 R132 mutācija un 5 % bija IDH2 R172 mutācija.

Efektivitātes rezultāti attiecībā uz PFS ir apkopoti 4. tabulā, 1. attēlā.

4. tabula. Pētījuma INDIGO (pētījuma AG881-C-004) efektivitātes rezultāti

Efektivitātes parametrs	Voranigo 40 mg dienā (n=168)	Placebo (n=163)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Notikumu skaits, n (%)		
Progresējoša slimība	47 (28,0)	88 (54,0)
Nāve	0	0
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)^a	27,7 (17,0, NA)	11,1 (11,0; 13,7)
Riska attiecība (95 % TI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p vērtība^c	0,000000067	

Saīsinājumi: TI - ticamības intervāls; NA - nav aprēķināms

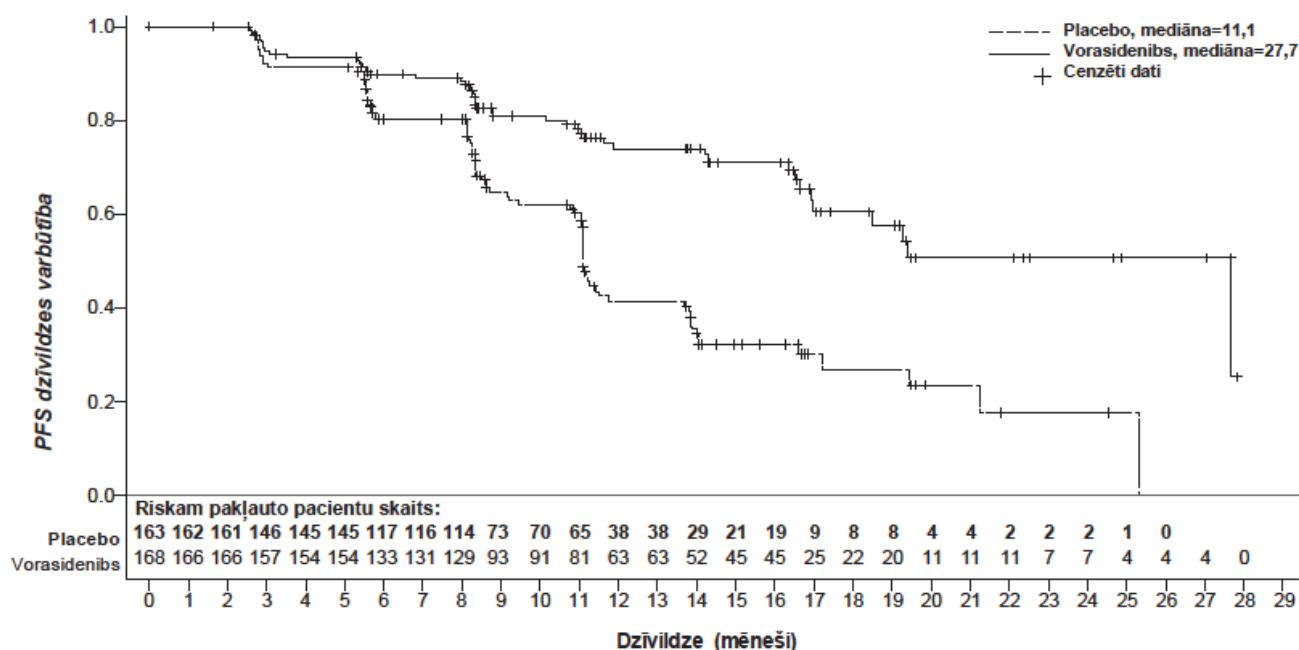
Pilnā analīzes kopa ietvēra visus pacientus, kuri bija randomizēti.

^a 95 % ticamības intervāls mediānai tika aprēķināts, izmantojot *Brookmeyer* un *Crowley* metodi.

^b Aprēķināts, izmantojot *Cox* proporcionālā riska modeli pēc korekcijas atbilstoši šādiem stratifikācijas faktoriem: 1p19q statuss un audzēja izmērs pirms terapijas.

^c Aprēķināts, pamatojoties uz vienaspusēju stratificētu *log-rank* testu. PFS tika pārbaudīta pie vienaspusējas efektivitātes α -līmeņa 0,000359, pamatojoties uz atjauninātu efektivitātes robežu, kas atbilst 82 % informācijas frakcijas.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* likne atbilstoši *BIRC* vērtējumam pētījumā INDIGO



Atjaunināta PFS analīze, ko veica BIRC, pie 96% (N = 158) notikumu, apstiprināja vorasideniba ieguvumus salīdzinājumā ar placebo (riska attiecība: 0,35 [95% TI: 0,25, 0,49]). Pēc 24 mēnešiem dzīvildze bez progresēšanas bija 59% (95% TI: 48,4, 67,8) vorasideniba grupā un 26% (95% TI: 17,9, 35,3) placebo grupā. PFS mediāna nebija nosakāma (95% TI: 22,1, NA) vorasideniba grupā un bija 11,4 (95% TI: 11,1, 13,9) mēneši placebo grupā.

Pediatriskā populācija

Pusaudži vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Vorasideniba lietošanu pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuriem ir astrocitoma vai oligodendroglioma ar IDH1 vai IDH2 mutāciju, atbalsta farmakokinētikas dati, kas liecina, ka vecumam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz vorasideniba farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vorasideniba farmakokinētika ir raksturota pacientiem ar zemas malignitātes pakāpes gliomu un IDH1 vai IDH2 mutāciju un veselām pētāmām personām. Vorasideniba farmakokinētikas profils pacientiem ar zemas malignitātes pakāpes gliomu un veselām pētāmām personām ir līdzīgs.

Uzsūkšanās

Pēc vienas 40 mg devas iekšķīgas lietošanas laika mediāna līdz vorasideniba $C_{\max}$ sasniegšanai ($T_{\max}$) bija 2,0 stundas, ģeometriski vidējā $C_{\max}$ bija 75,4 ng/ml (CV%: 44), un ģeometriski vidējais AUC bija 2860 hr*ng/ml (CV%: 56). Līdzsvara koncentrācijā vorasideniba ģeometriski vidējā $C_{\max}$ bija 133 ng/ml (CV%: 73), un ģeometriski vidējais AUC bija 1988 hr*ng/ml (CV%: 95). Otrās koncentrācijas maksimums plazmā vairumam pacientu bija vērojams 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas, bet tas bija zemāks par novēroto $C_{\max}$ 2 stundas pēc devas lietošanas. Kaut arī 40mg apvalkotajām tabletēm absolūtā biopieejamība nav tieši noteikta, vorasideniba uzsūkšanās ir novērtēta kā vidēja līdz augsta.

Akumulācijas attiecība bija aptuveni 3,8 $C_{\max}$ un 4,4 AUC. Līdzsvara līmenis plazmā tika sasniegts 2 līdz 3 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas vienu reizi dienā.

Lietojot vorasidenibu kopā ar treknu maltīti, vorasideniba vidējā $C_{\max}$ un AUC palielinājās attiecīgi 3,1 reizi un 1,4 reizes. Vorasideniba lietošana kopā ar maltīti ar zemu tauku saturu izraisīja vorasideniba $C_{\max}$ un AUC palielināšanos attiecīgi 2,3 un 1,4 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Vorasideniba vidējais šķietamais izkļiedes tilpums ir 3930 l (CV%: 40). Vorasideniba izkļiedes tilpums pēc vienas 0,1 mg i.v. mikrodevas ievadīšanas ir 1110 l. Vorasideniba un AGI-69460 saistītā plazmas olbaltumvielu frakcija bija attiecīgi 97 % un 87 %. Gan vorasidenibam, gan AGI 69460 ir raksturīga preferenciāla saistīšanās ar seruma albumīnu, nevis ar alfa-1 skābes glikoproteīnu. Vorasideniba asins un plazmas līmeņa attiecība ir 0,87, AGI-69460 asins un plazmas attiecība ir 1,38, un vorasideniba galvas smadzeņu audzēja un plazmas koncentrācijas attiecība ir 1,6.

Biotransformācija

Vorasidenibu metabolizē galvenokārt CYP1A2 un nelielā mērā arī CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5. Ar CYP nesaistīti ceļi var nodrošināt līdz 30 % vorasideniba aknu metaboliskā klirensa.

AGI-69460 ir vorasideniba sadalīšanās aktīvs metabolīts. Pēc vienas vorasideniba 40 mg devas iekšķīgas lietošanas novērotais $T_{\max}$ metabolītam AGI-69460 bija 336 stundas, novērotā ģeometriski vidējā $C_{\max}$ bija 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), un ģeometriski vidējais AUC_{0-t} bija 1172 hr*ng/ml (CV%: 61). Līdzsvara koncentrācijā ģeometriski vidējā AGI-69460 $C_{\min,ss}$ bija 111 ng/ml (CV%: 58), un ģeometriski vidējais AUC₀₋₄ 2. cikla 1. dienā bija 190 hr*ng/ml (CV%: 90).

Mijiedarbība

In vitro, vorasidenibs izraisa spēcīgu indukciju uz jutīgiem CYP3A4 substrātiem un vidēju inducējošu iedarbību uz jutīgiem CYP2B6 un CYP2C19 substrātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dati liecina, ka vorasidenibs ir krūts vēža rezistences proteīna *BCRP* (*breast cancer resistance protein*) inhibitors. Vorasidenibs neinhibē P-glikoproteīnu (P-gp) un aknās esošo transportvielu - organiskos anjonus transportējošo polipeptīdu (OATP)1B1. *In vitro* AGI-69460 ir *BCRP* un OATP1B3 inhibitors.

Vorasidenibs nav P-gp, *BCRP* vai aknu transportvielu OATP1B1 un OATP1B3 substrāts.

Eliminācija

Aptuveni 89 % lietotās vorasideniba radioaktīvās devas, izmantojot pulveri kapsulās ar < 34% absolūtu biopieejamību, tika atgūti 44 dienu laikā - 85 % izkārnījumos un 4,5 % urīnā. Lielākā daļa izkārnījumos konstatētās lietotās radioaktivitātes bija neizmainīta vorasideniba formā (55 %), bet urīnā neizmainīts vorasidenibs netika konstatēts.

Vorasideniba vidējais terminālais pusperiods ir 238 stundas (CV%: 57), efektīvais pusperiods ir 63,2 stundas (CV%: 75) un vidējais šķīstamais klīrenss ir 14,0 l/h (CV%: 56).

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc Voranigo lietošanas vorasideniba $C_{\max}$ un AUC diapazonā no 10 mg līdz 40 mg palielinās proporcionāli devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem vecumā līdz 75 gadiem netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz vorasideniba farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A} > 40$ ml/min/1,73 m²) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz vorasideniba farmakokinētiku. Vorasideniba farmakokinētika pacientiem ar $aGF\bar{A} \leq 40$ ml/min/1,73 m² vai nieru darbības traucējumiem, kuru dēļ nepieciešama dialīze, nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz vorasideniba un AGI-69460 farmakokinētiku. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vienas vorasideniba 20 mg devas iekšķīgas lietošanas klīniski nozīmīgas kopējā un brīvā (nesaistītā) vorasideniba koncentrācijas izmaiņas netika konstatētas (tika novērotas līdzīgas vorasideniba $C_{\max}$ vērtības un vorasideniba AUC_{0-t} palielināšanās par 26,0 %, kā arī samazināta AGI-69460 iedarbība). Vorasideniba un AGI-69460 farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav zināma (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Cita

Klīniski nozīmīga ietekme uz vorasideniba farmakokinētiku atkarībā no vecuma (16-75 gadi), rases, etniskās piederības un ķermeņa masas (43,5-168 kg) netika novērota. Tika novērots, ka pacientēm vorasideniba iedarbība ir 1,6 reizes augstāka nekā vīriešu dzimuma pacientiem.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas dati liecināja, ka vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz vorasideniba farmakokinētiku. Sagaidāms, ka vorasideniba kopējā iedarbība pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma būs līdzīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatētās galvenās ar mērķorgāniem saistītās toksicitātes izpausmes skar aknas, kuņģa-zarnu traktu, ādu, nieres, skeleta muskuļus, reproduktīvās sistēmas orgānus un krūts dziedzerus.

Vorasidenibs nebija genotoksisks *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā, *in vitro* cilvēka limfocītu kodoliņu un *in vivo* žurku kaulu smadzeņu kodoliņu testos. AGI-69460 galvenais cirkulējošais metabolīts nebija genotoksisks Eimsa testā, *in vitro* cilvēka limfocītu mikronukleārā testā un *in vivo* žurku kaulu mirkonukleārā un *Comet* testā.

13 nedēļu ilgā pētījumā ar pērtiķiem primārās nekropsijas laikā tika novērota Kupfera šūnu hiperplāzija un pasliktinājās pēc atveseļošanās perioda pie 8 reizes lielākas klīniskās iedarbības. Iegūtie dati no toksicitātes pētījumiem ar žurkām liecināja par hormonāliem traucējumiem. Šādi dati var liecināt par iespējamu kancerogēnu risku. Kancerogenitātes pētījumi ar vorasidenibu vēl nav veikti.

Fertilitātes pētījumi dzīvniekiem ar vorasidenibu nav veikti. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos pēc vorasideniba lietošanas žurkām tika konstatēta ietekme uz reproduktīvās sistēmas orgāniem. Nelabvēlīgā ietekme uz sievišķajiem reproduktīvajiem orgāniem ietvēra olnīcu, dzemdes, dzemdes kakla un maksts atrofiju un menstruālā cikla izmaiņas. Žurku tēviņiem tika konstatēta ietekme uz sēklinieku piedēkļiem (bojāgājušas šūnas), sēklas pūslīšiem/prostatu (atrofija) un sēkliniekiem (ietekme uz masu, kanāliņu deģenerācija). Šīs izmaiņas tika novērotas lietojot zemāko pārbaudīto devu 5 mg/kg dienā 13 nedēļu ilgā pētījumā ar žurkām, rezultējoties ar ekspozīcijas līmeni, kas 26 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam pēc 50 mg dienas devas lietošanas.

Grūsnām žurkām un trušiēm vorasidenibs izraisīja toksisku ietekmi uz embriju/augli (augstāka rezorbcijas gadījumu sastopamība, aizkavēta pārkaulošanās, viscerālas nieru un sēklinieku anomālijas žurkām). Šī ietekme tika novērota, lietojot devas, kas ir lielākas par tām, ko pacienti saņem kā terapeitiskās dienas devas. Iedarbības attiecība *NOEL* līmenī attiecībā uz embrija/augļa attīstību žurkām un trušiēm bija attiecīgi 8,0 līdz 28,5 un 1,1 līdz 4,9 žurkām 6. un 17. grūtniecības dienā un trušiēm 6. un 19. grūtniecības dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Silificēta mikrokristāliskā celuloze (satur mikrokristālisko celulozi un koloidālu bezūdens silīcija dioksīdu)

Magnija stearāts (E470b)

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Laktozes monohidrāts

Makrogols (E1521)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Hipromeloze (E464)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta ABPE pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari, ar piekausētu hermētisku polietilēna (PE) pārklājumu un trīs silikagela desikantiem ABPE tvertnēs. Iepakojumā pa 30 apvalkotām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pacientiem jānorāda, ka tablešu pudelē esošo silikagela desikantu nedrīkst norīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes
vorasidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1912/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Voranigo 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes
vorasidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/25/1912/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes
vorasidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1912/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Voranigo 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes
vorasidenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/25/1912/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Voranigo 10 mg apvalkotās tabletes

Voranigo 40 mg apvalkotās tabletes

vorasidenibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Voranigo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Voranigo lietošanas
3. Kā lietot Voranigo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Voranigo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Voranigo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Voranigo un kā šīs zāles darbojas

Voranigo ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu vorasidenibu.

To lieto ļaundabīgu galvas smadzeņu audzēju ārstēšanai, kas tiek saukti par astrocitolu vai oligodendrogliomu, pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ķermeņa svaru virs 40 kg, kuriem ir veikta tikai ķirurģiska operācija kā vienīgā ārstēšana un nav nepieciešama tūlītēja cita ārstēšana, piemēram, staru terapija vai ķīmijterapija.

Šīs zāles lieto tikai tad, ja ir konstatētas izmaiņas (mutācijas) proteīnus sintezējošos gēnos IDH1 un IDH2. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts veiks testu, lai pārbaudītu, vai šūnās ir šī mutācija. IDH1 un IDH2 proteīniem ir liela nozīme šūnām nepieciešamās enerģijas ražošanā, un, ja ir IDH1 vai IDH2 gēna mutācija, šie proteīni ir izmainīti un nedarbojas pilnvērtīgi. Tā rezultātā notiek izmaiņas šūnās, kas var izraisīt vēža veidošanos.

Voranigo aktīvā viela vorasidenibs bloķē izmainītos IDH1 un IDH2 proteīnus. Pacienti ar smadzeņu vēzi astrocitolu vai oligodendrogliomu šie proteīni nedarbojas pilnvērtīgi, izraisot 2-hidroksiglutarāta (2-HG) pārmērīgu veidošanos, kas piedalās normālu šūnu pārveidošanas procesā par vēža šūnām. Bloķējot šos proteīnus, vorasidenibs aptur 2-HG pārmērīgu veidošanos, kas palīdz palēnināt vai apturēt vēža augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Voranigo lietošanas

Nelietojiet Voranigo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vorasidenību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Voranigo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir aknu darbības traucējumi.

Aknu darbības kontrole

Voranigo var ietekmēt aknu darbību. Pirms ārstēšanas ar Voranigo un terapijas laikā pēc nepieciešamības ārsts Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi Jums darbojas aknas. Ja nepieciešams, ārsts Jums var samazināt devu vai uz laiku pārtraukt vai izbeigt šo zāļu lietošanu. Nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir kādas no šīm aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem:

- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- tumšs tējas krāsas urīns;
- ēstgribas zudums;
- sāpes vēdera augšējā labajā daļā;
- vājuma sajūta vai ļoti stiprs nogurums.

Grūtniecība un kontracepcija

Šīs zāles var nodarīt kaitējumu bērnam grūtniecības laikā. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija.

Vīriešiem, kuri lieto Voranigo un kuriem ir partneres, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija (skatīt “Kontracepcija sievietēm un vīriešiem” sadaļu).

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 12 gadu vecumam. Šajā vecuma grupā tās nav pētītas.

Citas zāles un Voranigo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Voranigo var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu, un dažas citas zāles var ietekmēt Voranigo darbības veidu.

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no zemāk minētajām zālēm.

Zāles, kas var palielināt Voranigo blakusparādību risku, palielinot Voranigo daudzumu asinīs:

- **ciprofloksacīns** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- **fluvoksamīns** (lieto depresijas ārstēšanai).

Zāles, kas var samazināt Voranigo efektivitāti, samazinot Voranigo daudzumu asinīs:

- **rifampicīns** (lieto tuberkulozes vai noteiktu citu infekciju ārstēšanai);
- **fenitoīns** (lieto epilepsijas ārstēšanai).

Zāles, kuru efektivitāti Voranigo var mazināt, samazinot šo zāļu daudzumu asinīs:

- **alfentanils** (lieto anestēzijai, veicot operāciju);
- **karbamazepīns, fosfentoīns, fenobarbitāls, fentoīns** (lieto krampju lēkmju ārstēšanai);
- **ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms** (zāles, ko lieto pēc orgānu transplantācijas, lai palīdzētu kontrolēt organisma imūno atbildes reakciju);
- **fentanils** (lieto stipru sāpju gadījumā);
- **pimozīds** (lieto patoloģisku domu un sajūtu ārstēšanai);
- **hinidīns** (lieto patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- **ibrutinibs, ifosfamīds, tamoksifēns** (lieto noteiktu ļaundabīgu audzēju ārstēšanai);
- **buspīrons** (lieto nervu sistēmas traucējumu ārstēšanai un /vai trauksmes mazināšanai);

- **darunavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs** (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- **midazolāms, triazolāms** (lieto, lai uzlabotu miegu un/vai mazinātu trauksmi);
- **amitriptilīns, dosulepīns, imipramīns, trimipramīns** (lieto depresijas ārstēšanai);
- **bupropions** (lieto smēķēšanas atmešanai);
- **celekoksibs** (lieto artrīta ārstēšanai);
- **repaglinīds** (lieto diabēta ārstēšanai);
- **rosuvastatīns** (lieto holesterīna samazināšanai asinīs);
- **valproātskābe** (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- **varfarīns** (lieto asins recekļu ārstēšanai);
- **hormonālie kontracepcijas līdzekļi** (zāles, ko lieto, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, piemēram, kontracepcijas tabletes). Skatīt turpmāk sadaļu “Kontracepcija sievietēm un vīriešiem”.

Šeit minētās zāles var nebūt vienīgās, kas var mijiedarboties ar Voranigo. Pirms zāļu lietošanas vienmēr konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Voranigo nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat sieviete, kura var ieņemt bērnu, ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums veiks grūtniecības testu.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ja Jums Voranigo lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Voranigo nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var nodarīt kaitējumu nedzimušajam bērnam. Lai novērstu grūtniecību, sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, un vīriešiem, kuru partnerēm var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Voranigo un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija. Voranigo var pārtraukt hormonālo kontracepcijas līdzekļu (piemēram, kontraceptīvo tablešu, kontraceptīvo plāksteru vai implantu) pilnvērtīgu iedarbību. Ja Jūs lietojat vai Jūsu partnere lieto hormonālo kontracepciju, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, Jums ir jāizmanto arī barjermetode (piemēram, prezervatīvi vai diafragma).

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par Jums un Jūsu partnerim piemērotām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Voranigo izdalās krūts pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Voranigo lietošanas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Voranigo var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnu. Pirms tā lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Voranigo nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Voranigo satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (sastopama pienā un piena produktos). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Voranigo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Voranigo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) ir šāda:

- pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ir jālieto **40 mg (viena 40 mg tablete)** iekšķīgi vienu reizi dienā;
- pacienti, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, nedrīkst lietot Voranigo.

Ja Jums Voranigo lietošanas laikā rodas noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), ārsts Jums var samazināt devu vai arī uz laiku vai pilnībā pārtraukt šo zāļu lietošanu. Nemainiet lietoto devu un nepārtrauciet Voranigo lietošanu, ja neesat vispirms konsultējies ar ārstu.

Kā un kad lietot Voranigo

- Voranigo lieto iekšķīgi vienu reizi dienā. Zāles jācenšas lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Norijiet tableti veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Tableti nedrīkst dalīt, sasmalcināt vai sakošļāt; jūs varat nesaņemt pilnu nepieciešamo devu, ja neiedzerat veselu tableti
- Neēdiet vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc tabletes lietošanas.
- Ja Jums pēc parastās devas lietošanas ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.

Nenorijiet pudelītē esošo desikanta iepakojumu.

Ja esat lietojis Voranigo vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Voranigo

Neizlaidiet Voranigo devu. Ja esat izlaidis devu pirms mazāk nekā 6 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam lietojiet nākamo devu plānotajā laikā. Ja esat nokavējis devu vairāk nekā par 6 stundām, izlaidiet šo devu un nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.

Ja Jūs pārtraucat lietot Voranigo

Nepārtrauciet Voranigo lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts. Svarīgi lietot Voranigo katru dienu, kamēr ārsts Jums šīs zāles paraksta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmātai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un informējiet ārstu. Ārsts Jums var samazināt devu, pārtraukt vai pilnībā izbeigt zāļu lietošanu.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Palielināts aknu enzīmu daudzums asins analīzēs (skatīt 2. punktā "Aknu darbības kontrole").

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Sāpes vēderā
- Caureja
- Samazināts trombocītu, - šūnu, kuras palīdz asinīm sarecēt, - skaits asins analīzēs, kas var izraisīt asiņošanu un asins izplūdumus
- Nogurums
- Reibonis

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)
- Samazināta ēstgriba
- Zems fosfātu līmenis asinīs noteikts asins analīzēs (hipofosfatēmiju), tas var izraisīt apjukumu vai muskuļu vājumu
- Apgrūtināta elpošana
- Slimība, kad kuņģa skābe nokļūst barības vadā

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Voranigo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Voranigo satur

Aktīvā viela ir vorasidenibs.

- Voranigo 10 mg: katra apvalkotā tablete satur 10 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).
- Voranigo 40 mg: katra apvalkotā tablete satur 40 mg vorasideniba (hemicitronskābes, hemihidrāta formā).

Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze (E460), kroskarmelozes nātrijs sāls, silicificēta mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts (E470b) un nātrijs laurilsulfāts (E487)
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts un makrogols (E1521)
 - Apdrukāta tinte: melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un hipromeloze (E464)
- Skatīt 2. punktu "Voranigo satur laktozi" un "Voranigo satur nātriju".

Voranigo ārējais izskats un iepakojums

10 mg apvalkotās tabletes

- Baltas līdz pelēkbaltas apaļas tabletes ar iespaidumu “10” vienā pusē.

40 mg apvalkotās tabletes

- Baltas līdz pelēkbaltas iegarenas tabletes ar iespaidumu “40” vienā pusē.

Voranigo ir pieejams plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari, 30 apvalkotām tabletēm un 3 desikantu tvertnēm. Pudeles ir iepakotas kartona kastītē. Katrā kastītē ir 1 pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Šī instrukcija visās ES/EEZ valodās ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.