

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha lactose monohydrate, ekwivalenti għal 0.60 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha lactose monohydrate, ekwivalenti għal 2.39 mg ta' lactose (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod għal offwajt, tondi b'dijametru ta' 6 mm, stampati b'"1 0" fuq naħa waħda.

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod għal offwajt, tawwalin b'tul ta' 14.8 mm u wisa' ta' 6.3 mm, stampati b'"40" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Voranigo bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' astrocitoma jew oligodendroglioma ta' Grad 2 li fil-biċċa l-kbira mhumix imsaħħa b'mutazzjoni IDH1 R132 jew IDH2 R172 f'pazjenti adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg li sarilhom biss intervent kirurgiku u mhumix fil-bżonn immedjat ta' radjuterapija jew kimoterapija (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel jieħdu Voranigo, il-pazjenti għandhom issirilhom konferma ta' mutazzjoni ta' isoċitrat deidroġenażi 1 (IDH1) R132 jew isoċitrat deidroġenażi 2 (IDH2) R172 permezz ta' test dijanjostiku xieraq. Il-preżenza ta' mutazzjoni IDH1 R132 jew IDH2 R172 għandha tiġi vvalutata minn apparat dijanjostiku (IVD) *in vitro* b'marka CE bl-iskop maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD b'marka CE ma jkunux disponibbli, il-mutazzjoni IDH1 R132 jew IDH2 R172 għandha tiġi vvalutata b'test alternattiv validat.

Požologija

Id-doża rakkomandata ta' Voranigo fl-adulti u fl-adolesxenti ta' età ta' 12-il sena u aktar hija ta' 40 mg darba kuljum għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 40 kg. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża f'pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg minhabba n-nuqqas ta' *data* klinika f'din il-popolazzjoni.

It-trattament għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma jibqax jiġi ttollerat mill-pazjent.

Doži maqbuża jew ittardjati

Jekk tinqabeż doża jew jekk din ma titteħidx fil-ħin tas-soltu, id-doża għandha tittieħed mill-aktar fis possibbli fi żmien 6 sigħat wara d-doża maqbuża. Id-doża li jmiss għandha tittieħed fil-ħin regolari skedat.

Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 6 sigħat, din m'għandhiex tittieħed u d-doża li jmiss għandha tittieħed fil-ħin regolari skedat.

Jekk doża titneħħa bir-rimettar, il-pilloli ta' sostituzzjoni m'għandhomx jittieħdu. Il-pilloli għandhom jittieħdu bħas-soltu fil-jum li jmiss.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel l-għoti u l-monitoraġġ

L-għadd shiħ tad-demm u l-kimiċi tad-demm, inklużi l-enzimi tal-fwied, għandhom jiġu vvalutati qabel ma jinbeda t-trattament, kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahrejn u mbagħad darba fix-xahar għall-ewwel sentejn ta' trattament, u kif indikat klinikament wara dan. Ċerti pazjenti jistgħu jirrikjedu monitoraġġ aktar frekwenti u kontinwu (ara sezzjoni 4.4).

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Jistgħu jkunu meħtieġa interruzzjoni tad-doża jew tnaqqis fid-doża abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà individwali. Il-livelli rakkomandati ta' tnaqqis fid-doża huma pprovduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Livelli rakkomandati ta' tnaqqis fid-doża

Livell tad-doża	Doża u skeda	Numru u qawwa tal-pilloli
Doża tal-bidu	40 mg darba kuljum	Pillola waħda ta' 40 mg / darba kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	20 mg darba kuljum	Żewġ pilloli ta' 10 mg / darba kuljum
It-tieni tnaqqis fid-doża	10 mg darba kuljum	Pillola waħda ta' 10 mg / darba kuljum

Il-modifiki rakkomandati fid-doża ta' Voranigo u l-immaniġġjar għal reazzjonijiet avversi huma pprovduti f'Tabella 2.

Tabella 2: Modifiki rakkomandati fid-doża ta' Voranigo u mmaniġġjar għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità ^a	Immaniġġjar u modifiki fid-doża
Epatotossicità (zieda fl-ALT jew fl-AST) (ara sezzjoni 4.4)	Grad 1 Zieda fl-ALT jew fl-AST ta' > ULN sa 3 x ULN <i>mingħajr</i> bilirubina totali fl-istess hin > 2 x ULN	Kompli Voranigo bid-doża attwali. Immonitorja l-enzimi tal-fwied kull ġimgha sal-irkupru għal < Grad 1.
	Grad 2 ALT jew AST ta' > 3 sa 5 x ULN <i>mingħajr</i> bilirubina totali fl-istess hin > 2 x ULN	<u>L-ewwel okkorrenza:</u> Waqqaf Voranigo u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi. - Irkupru fi ≤ 28 jum, kompli Voranigo bl-istess doża. - Irkupru fi > 28 jum, kompli Voranigo b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1). <u>Rikorrenza:</u> Waqqaf Voranigo u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi u kompli Voranigo b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1).
	Grad 3 ALT jew AST > 5 sa 20 x ULN <i>mingħajr</i> bilirubina totali fl-istess hin > 2 x ULN	<u>L-ewwel okkorrenza:</u> Waqqaf Voranigo u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi. - Irkupru fi ≤ 28 jum, kompli Voranigo b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1). - Jekk ma jsehhx irkupru fi ≤ 28 jum, waqqaf Voranigo għalkollox. <u>Rikorrenza:</u> Waqqaf Voranigo għalkollox u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi.
	Grade 2 jew 3 Kwalunkwe ALT jew AST > 3 sa 20 x ULN <i>b' bilirubina totali fl-istess hin > 2 x ULN fin-nuqqas ta' spjegazzjoni alternattiva ċara.</i> ^b	Waqqaf Voranigo għalkollox u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi.
	Grad 4 Kwalunkwe ALT jew AST > 20 x ULN	Waqqaf Voranigo għalkollox u mmonitorja l-enzimi tal-fwied darbtejn fil-ġimgha sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi.
Reazzjonijiet avversi oħra	Grad 3	<u>L-ewwel okkorrenza:</u> Waqqaf Voranigo sal-irkupru għal ≤ Grad 1 jew il-linja bażi. Kompli Voranigo b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1). <u>Rikorrenza:</u> Waqqaf Voranigo għalkollox.
	Grad 4	Waqqaf Voranigo għalkollox

Abbrevjazzjonijiet: ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; ULN = Limitu ta' fuq tan-normal

^a Reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-verżjoni 5.0 tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTCAE).

^b Jekk tiġi identifikata etjoloġija alternattiva, ikkunsidra t-tkomplija ta' Voranigo b'doża mnaqqsa (ara Tabella 1) billi ssegwi riżoluzzjoni għal Grad 1 jew il-linja bażi.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti ta' età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR] > 40 mL/min/1.73 m²). Il-farmakokinetika ta' vorasidenib u l-metabolit AGI-69460 ma ġewx studjati f'pazjenti b'eGFR ta' ≤ 40 mL/min/1.73 m² jew b'indeboliment tal-kliwi li jirrikjedi dijalizi. Vorasidenib m'għandux jintuża f'pazjenti b'eGFR ta' ≤ 40 mL/min/1.73 m² jew li jirrikjedi dijalizi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat (Child-Pugh klassi A jew B). Il-farmakokinetika ta' vorasidenib u AGI-69460 ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C). Vorasidenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u din il-popolazzjoni tal-pazjenti għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx *data* klinika disponibbli fit-tfal li għandhom 12-il sena sa < 18-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Voranigo huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jittiehdu darba kuljum bejn wiehded u ieħor fl-istess hin kuljum. Il-pazjenti m'għandhomx jieklu ikel mill-inqas saġhtejn qabel u siegħa wara li jiehdu Voranigo (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ ma' tazza ilma u m'għandhomx jinqasmu, jinfarrku jew jintgadmupers li m'hemmx *data* disponibbli biex tiġi kkonfermata bijodisponibbiltà simili tal-prodott mediċinali meta jiġu applikati manipulazzjonijiet tal-pillola.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Epatotossicità

Ġew irrappurtati żidiet fl-enzimi tal-fwied, inkluż l-alanine aminotransferase (ALT) u l-aspartate aminotransferase (AST) > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), b'żieda fil-bilirubina totali ta' > darbtejn il-ULN f'pazjenti ttrattati b'vorasidenib (ara sezzjoni 4.8). Ġew osservati insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi tal-fwied f'pazjent wiehded ittrattat b'vorasidenib u ġiet osservata epatite awtoimmunitarja f'pazjent wiehded ittrattat b'vorasidenib.

L-enzimi tal-fwied (inklużi l-ALT, AST u l-gamma-glutamyl transferase [GGT]) u l-bilirubina totali għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda t-trattament, kull ġimagħtejn matul l-ewwel xahrejn tat-trattament, imbagħad darba fix-xahar għall-ewwel sentejn tat-trattament, u kif indikat klinikament wara dan. Ikkunsidra monitoraġġ ta' kull ġimgħa għal żidiet fl-ALT jew fAST ta' ≤ 3 darbiet il-ULN. Waqqaf, naqqas id-doża jew waqqaf it-trattament b'mod permanenti abbażi tas-severità tal-anormalitajiet tal-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Riskju ta' karċinoġenicità

Sejbiet fl-animali jistgħu jissuġġerixxu riskju karċinoġeniku potenzjali (partikolarment fil-fwied, ara sezzjoni 5.3). Għadhom ma sarux studji ta' karċinoġenicità u *data* dwar is-sigurtà klinika fit-tul mhix biżżejjed. Għalhekk, ma setax jiġi eskluż riskju ta' karċinoġenicità fil-bnedmin.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Vorasidenib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Huwa rrakkomandat ittestjar tat-tqala f'nisja li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. Nisa li qed jippjanaw li jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex ifittxu konsulenza dwar ir-riproduzzjoni.

Vorasidenib jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' kontraċettivi ormonali u, għalhekk huwa rrakkomandat l-użu konkomitanti ta' metodu barriera ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Pazjenti rġiel

Irgħiel b'sieħba nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. L-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preżervazzjoni krijoġenika tal-isperma qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vorasidenib ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C). Vorasidenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied diġà eżistenti (Child-Pugh klassi C) u din il-popolazzjoni tal-pazjenti għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' vorasidenib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ($eGFR \leq 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) jew b'indeboliment tal-kliwi li jirrikjedi dijalizi. Vorasidenib m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Lactose

Voranigo fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Abbażi ta' esperimenti *in vitro* vorasidenib huwa induttur qawwi permezz tal-attivazzjoni tar-riċettur pregnane X (PXR) u jista' jaffettwa l-esponiment fil-plażma ta' mediċini mogħtija fl-istess hin li jiġu mmetabolizzati jew ittrasportati mill-enzimi jew trasportaturi li l-espressjoni tagħhom hija medjata mill-PXR.

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq vorasidenib

Inibituri qawwija ta' CYP1A2

L-ġhoti fl-istess hin ta' vorasidenib ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2 (fluvoxamine u ciprofloxacin) jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' vorasidenib. L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP1A2 għandu jiġi evitat u għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi li mhumiex inibituri qawwija ta' CYP1A2 waqt it-trattament b'vorasidenib.

Fi studju *in vivo* dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini, l-ġhoti flimkien ta' 20 mg ta' vorasidenib ma' inibitur qawwi ta' CYP1A2 (500 mg ciprofloxacin darbtejn kuljum għal 14-il jum) żied il-konċentrazzjoni massima

fil-plażma ta' vorasidenib (C_{max}) b'29 % u l-erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni tal-hin tal-plażma (AUC) b'153 %.

Indutturi moderati ta' CYP1A2

L-ghoti fl-istess hin ta' vorasidenib ma' indutturi moderati ta' CYP1A2 (phenytoin u rifampicin) jista' jnaqqas il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' vorasidenib. Ikkunsidra terapiji alternattivi li mhumix indutturi moderati ta' CYP1A2 waqt it-trattament b'vorasidenib.

Agenti li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' vorasidenib wara l-ghoti fl-istess hin ta' vorasidenib mal-aġent li jnaqqas l-aċidu gastriku omeprazole.

L-effett ta' vorasidenib fuq prodotti mediċinali ohra

Sottostrati taċ-ċitokromu P450 (CYP) b'indiċi terapewtiku dejjaq

L-ghoti fl-istess hin ta' vorasidenib ma' sottostrati ta' CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiku dejjaq (li jinkludu, iżda mhux limitati għal, amitriptyline, alfentanil, carbamazepine, ċiklosporina, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosphenytoin, ifosfamide, imipramine, phenobarbital, phenytoin, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, trimipramine, valproic acid u warfarin) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-użu konkometanti ta' sottostrati ta' dawn l-enzimi b'indiċi terapewtiku dejjaq għandu jiġi evitat f'pazjenti li jiehdu vorasidenib.

Sottostrati sensittivi ta' enzimi CYP mingħajr indiċi terapewtiku dejjaq

L-ghoti fl-istess hin ta' vorasidenib ma' sottostrati sensittivi ta' CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew ta' CYP3A4 mingħajr indiċi terapewtiku dejjaq (li jinkludu, iżda mhux limitati għal, bupropion, buspirone, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinide, saquinavir, tipranavir u triazolam) jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. Ikkunsidra terapiji alternattivi li mhumix sottostrati sensittivi ta' dawn l-enzimi waqt it-trattament b'vorasidenib.

Interazzjonijiet ma' trasportaturi

In vitro, vorasidenib huwa inibitur ta' proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) (ara sezzjoni 5.2). Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata vorasidenib ma' sottostrati ta' BCRP (li jinkludu, iżda mhumix limitati għal, rosuvastatin).

Kontraċettivi ormonali

Vorasidenib jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' kontraċettivi ormonali u, għalhekk huwa rrakkomandat l-użu konkometanti ta' metodu barriera ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni

Huwa rrakkomandat ittestjar tat-tqala f'nisa li jistgħu joħorgu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'vorasidenib (ara sezzjoni 4.4).

Nisa li jistgħu joħorgu tqal u rgħiel b'sieħba nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. Peress li l-effett ta' vorasidenib fuq il-metaboliżmu u l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu sistematikament ma għiex investigat, għandhom jiġu applikati metodi barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni biex tiġi evitata t-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' vorasidenib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq l-iżvilupp embrijufetali (ara sezzjoni 5.3).

Vorasidenib m'għandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal jew pazjenti rġiel b'sieħba nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju potenzjali għal fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk vorasidenib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* tal-bniedem dwar l-effett ta' vorasidenib fuq il-fertilità. Ġew osservati sejbiet dwar l-organi riproduttivi matul studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti f'animali nisa u rġiel (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn l-effetti mhijiex magħrufa. Il-pazjenti rġiel u nisa li qed jippjanaw li jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex ifittxu konsulenza dwar ir-riproduzzjoni, u l-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-krijopreservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vorasidenib m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommariju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni, inklużi l-anormalitajiet tal-laboratorju, kienu żieda fl-ALT (59.3%), żieda fl-AST (45.5%), żieda fil-GGT (37.7%), għeja (36.5%) u dijarea (24.6%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad ≥ 3 kienu żieda fl-ALT (9.6%), żieda fl-AST (4.2%) u żieda fil-GGT (3.0%).

Sehhew reazzjonijiet avversi serji ta' żieda fl-ALT f'0.6 % tal-pazjenti li rċewew Voranigo.

It-twaqqif permanenti ta' vorasidenib minhabba żieda fl-ALT ta' grad ≥ 3 kien irrappurtat fi 3.0 % tal-pazjenti.

Interruzzjonijiet tad-doża minhabba reazzjoni avversa sehhew fi 18.6 % tal-pazjenti ttrattati b'vorasidenib. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kienu jehtiegu interruzzjoni tad-doża kienu żieda fl-ALT (14.4%) u żieda fl-AST (6.0%).

Tnaqqis fid-doża ta' vorasidenib minhabba reazzjoni avversa sehh f'9.6 % tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa komuni li kienet tehtieg tnaqqis fid-doża kienet żieda fl-ALT (7.8%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'vorasidenib huma elenkati hawn taht f'Tabella 3 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza.

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serja għall-inqas serja.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi għall-prodott mediċinali rrapportati f'pazjenti ttrattati b'vorasidenib fil-prova INDIGO (Studju AG881-C-004) (N=167)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ^a
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperglicemija
		Tnaqqis fl-aptit
		Ipfosfatimija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Sturdament
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni	Dispnea
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarea
		Ugħigh addominali
	Komuni	Marda tar-rifluss gastroesofagali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase ^a
		Żieda fl-aspartate aminotransferase ^a
		Żieda fil-gamma-glutamyl transferase ^a
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase ^a
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Gheja

^a Anormalità tal-laboratorju hija ddefinita bħala ġdida jew aggravata b'mill-inqas grad wiehed mil-linja bażi, jew il-linja bażi ma tkunx magħrufa.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Fl-Istudju AG881-C-004, mill-167 pazjent ittrattati b'vorasidenib, 18.6 % esperjenzaw żidiet fl-ALT ta' > 3 darbiet il-ULN u 8.4 % esperjenzaw żidiet fl-AST ta' > 3 darbiet il-ULN. Fost dawn il-pazjenti, 1.2 % kellhom żidiet fl-ALT jew fl-AST fl-istess hin ta' > 3 darbiet il-ULN u l-bilirubina totali ta' > darbtejn il-ULN. Iż-żidiet fl-enzimi tal-fwied u fil-bilirubina kienu temporanji u tjebeu jew issolvew b'modifika fid-doża jew b'waqfien permanenti tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Ġew osservati insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi epatika f'pazjent wiehed ittrattat b'vorasidenib u ġiet osservata epatite awtoimmuni f'pazjent wiehed ittrattat b'vorasidenib (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla fl-[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, it-tossiċità x'aktarx li tidher bħala aggravar tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' vorasidenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jingħataw kura ta' appoġġ xierqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' vorasidenib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi; aġenti antineoplastiċi oħra
Kodiċi ATC: L01XM04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vorasidenib huwa inibitur li jimmira l-enzimi mutanti IDH1 u IDH2. F'pazjenti b'astrocitomaa jew oligodendroglijoma, il-mutazzjonijiet IDH1 u IDH2 iwasslu għal produzzjoni żejda tal-metabolit onkoġeniku 2-hydroxyglutarate (2-HG), li jirriżulta f'differenzjazzjoni ċellulari mxejja li tikkontribwixxi għal onkoġenesi. L-inibizzjoni tal-proteini mutati minn IDH1 u IDH2 b'vorasidenib tinibixxi l-produzzjoni anormali ta' 2-HG li twassal għal differenzjazzjoni ta' ċelluli malinni u tnaqqis fil-proliferazzjoni tagħhom. Ma sarux studji prekliniċi li jinvestigaw il-ħila ta' vorasidenib li jnaqqas id-daqs tat-tumur.

Effetti farmakodinamiċi

Ġiet osservata doża terapewtika ta' kuljum ta' vorasidenib li tnaqqas il-koncentrazzjonijiet tat-tumur 2-HG f'individwi bi glijoma mutata b'IDH1 jew IDH2.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vorasidenib ġew evalwati fil-prova INDIGO, studju ta' fażi 3, randomizzat (1:1), b'ħafna ċentri, double-blind, ikkontrollat bil-placebo ta' 331 adult u adolexxenti ta' ≥ 12 -il sena li jiżnu ≥ 40 kg. Il-pazjenti eliġibbli kienu meħtieġa li jkollhom astrocitoma jew oligodendroglijoma ta' Grad 2 kif iddefinit mill-kriterji tad-WHO tal-2016 b'mutazzjoni IDH1 R132 jew mutazzjoni IDH2 R172, saritilhom kirurġija li jinkludi bijopsija, tneħħija subtotali jew tneħħija grossa totali bħala l-uniku trattament tagħhom u ma kinux fil-bżonn immedjat ta' kimoterapija jew radjoterapija fl-opinjoni tal-investigatur. Ġew irreġistrati pazjenti li kellihom marda li tista' tiġi evalwata bl-MRI, li tista' titkejjel u li mhijiex imsaħħa, kif ikkonfermat mill-kumitat ta' rieżami indipendenti blindati (BIRC). Il-pazjenti b'marda b'tishih ikkonfermata ċentralment setgħu jirreġistraw dment li t-tishih kien minimu, mhux nodulari, ma jistax jitkejjel u ma kienx inbidel bejn l-aktar 2 skenns reċenti. Il-prova INDIGO kienet teskludi pazjenti li rċevew trattament preċedenti kontra l-kanċer, inklużi l-kimoterapija jew it-terapija bir-radjazzjoni. L-istatus ta' mutazzjoni IDH1 jew IDH2 ġie ddeterminat b'mod prospettiv bl-użu tat-Test fil-Mira ta' Oncomine DX.

Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew vorasidenib 40 mg mill-ħalq darba kuljum jew placebo korrispondenti sakemm kien hemm progressjoni tal-marda radjografika jew tossiċità inaċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istatus lokali ta' 1p19q (imħassar b'mod kongunt jew mhux imħassar b'mod kongunt) u d-daqs tat-tumur fil-linja bażi (dijametru ta' ≥ 2 cm jew < 2 cm). Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-placebo thallew jaqilbu biex jirċievu vorasidenib wara progressjoni radjografika dokumentata tal-marda bil-kundizzjoni li ma kinux fil-bżonn ta' kimoterapija jew radjoterapija immedjata fl-opinjoni tal-investigatur.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) radjografika kif evalwata minn BIRC skont kriterji mmodifikati tal-valutazzjoni tar-rispons f'newronkoloġija għal glijoma ta' grad baxx (RANO-LGG) (progressjoni radjografika biss).

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament. Fost il-168 pazjent randomizzati għal vorasidenib, l-età medjana kienet ta' 41 sena (medda: 21 sa 71 sena), bi 98.8 % b'età ta' 18-64 sena. Pazjent pedjatriku wieħed li kellu 16-il sena ġie randomizzat għall-placebo, u l-ebda pazjent taht l-età ta' 18-il sena ma ġie randomizzat għal vorasidenib. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (60.1%), 74.4 % kienu Bojod, 3.0 % Asjatiċi, 1.2 % Suwed, 1.2 % oħra, 19.6 % ma ġewx irrappurtati u 53.6 % kellihom punteġġ tal-Istatus tal-Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ta' 100, 45.8 % kellihom punteġġ tal-KPS ta' 90-80, u 0.6 % kellihom punteġġ tal-KPS ta' 70-60. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti saritilhom mill-inqas kirurġija preċedenti waħda għall-glijoma (75%) u 25 % sarulhom ≥ 2 kirurġiji preċedenti. Fiż-żewġ fergħat, 95 % tal-pazjenti kellihom mutazzjoni IDH1 R132 u 5 % kellihom mutazzjoni IDH2 R172.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-PFS huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4 u fil-Figura 1.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għall-prova INDIGO (Studju AG881-C-004)

Parametru tal-effikaċja	Voranigo 40 mg kuljum (n=168)	Plaċebo (n=163)
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)		
Numru ta' avvenimenti, n (%)		
Marda progressiva	47 (28.0)	88 (54.0)
Mewt	0	0
PFS medjana, xhur (95% CI)^a	27.7 (17.0, NE)	11.1 (11.0, 13.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)^b	0.39 (0.27, 0.56)	
Valur p^c	0.000000067	

Abbrevjazzjonijiet: CI = Intervall ta' kunfidenza; NE = Ma jistax jiġi stmat

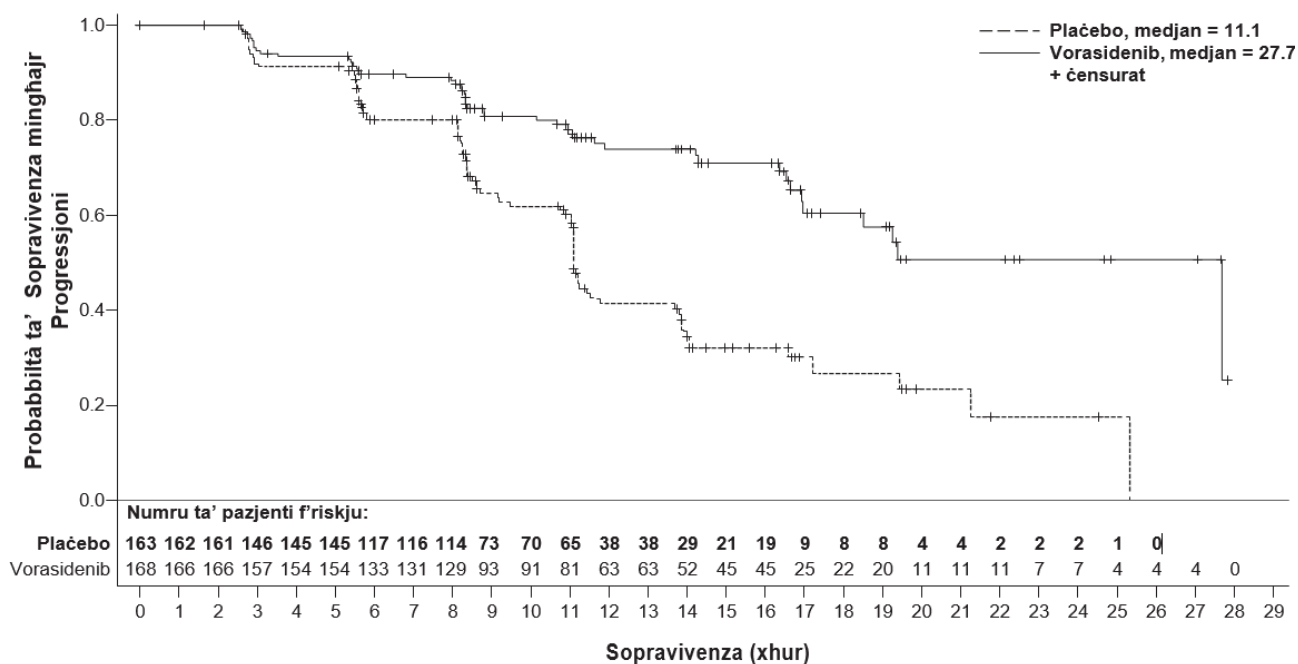
Is-sett shiħ ta' analiżi kien jinkludi l-pazjenti kollha li saritilhom ir-randomizzazzjoni.

^a L-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għall-medjan gie kkalkolat bl-użu tal-metodu Brookmeyer u Crowley.

^b Stmat bil-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox aġġustat bil-fatturi ta' stratifikazzjoni li ġejjin: l-istat ta' l-p19q u d-daqs tat-tumur fil-linja bażi.

^c Stmat minn test log-rank stratifikat b'naħa waħda. Il-PFS giet ittestjata f'livell α ta' effikaċja b'naħa waħda ta' 0.000359, abbażi ta' limitu ta' effikaċja aġġornat li jikkorrispondi għall-frazzjoni ta' informazzjoni ta' 82%.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni skont ir-rieżami tal-BIRC fil-prova INDIGO



Analiżi aġġornata tal-PFS mill-BIRC, imwettqa f'96% (N = 158) tal-avvenimenti, ikkonfermat il-benefiċċju ta' vorasidenib meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu: 0.35 [95% CI: 0.25, 0.49]). Wara 24 xahar, ir-rata tas-sopravivenza mingħajr progressjoni kienet ta' 59% (95% CI: 48.4, 67.8) fil-fergħa ta' vorasidenib u 26% (95% CI: 17.9, 35.3) fil-fergħa tal-plaċebo. Il- PFS medjana ma setgħetx tiġi stmata (95% CI: 22.1, NE) għall-fergħa ta' vorasidenib u kienet ta' 11.4-il xahar (95% CI: 11.1, 13.9) għall-fergħa tal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti minn età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena

L-użu ta' vorasidenib f'pazjenti ta' bejn 12 sa inqas minn 18-il sena b'astrocitoma jew b'oligodendroglijoma b'mutazzjoni IDH1 jew IDH2 huwa appoġġat minn *data* farmakokinetika li turi li l-età ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' vorasidenib giet ikkaratterizzata f'pazjenti bi glijoma ta' grad baxx b'mutazzjoni IDH1 jew IDH2 u f'individwi b'saħħithom. Il-profil farmakokinetiku ta' vorasidenib huwa simili bejn pazjenti bi glijoma ta' grad baxx u individwi b'saħħithom.

Assorbiment

Wara doża orali waħda ta' 40 mg, il-hin medjan għas- C_{max} (T_{max}) għal vorasidenib kien ta' sagħtejn, is- C_{max} medja ġeometrika kienet ta' 75.4 ng/mL (CV%: 44), u l-AUC medja ġeometrika kienet ta' 2 860 siegħa·ng/mL (CV%: 56). Fi stat fiss, is- C_{max} medja ġeometrika ta' vorasidenib kienet ta' 133 ng/mL (CV%: 73) u l-AUC medja ġeometrika kienet ta' 1 988 siegħa·ng/mL (CV%: 95). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, seħh livell massimu ta' konċentrazzjoni tal-plażma sekondarju fi żmien 24 siegħa mill-ghoti tal-medicina iżda kien aktar baxx mis- C_{max} osservata sagħtejn wara d-doża. Għalkemm il-bijodisponibbiltà assoluta ma gietx iddeterminata direttament, l-assorbiment ta' vorasidenib huwa stmat li huwa moderat sa għoli għal 40 mg pilloli miksija b'rita.

Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni kienu madwar 3.8 għas- C_{max} u 4.4 għall-AUC. Il-livelli fil-plażma fi stat fiss intlaħqu wara ġimagħtejn sa 3 ġimgħat ta' dożaġġ ta' darba kuljum.

Is- C_{max} u l-AUC medji ta' vorasidenib żdiedu bi 3.1 darbiet u b'1.4 darbiet, rispettivament, meta vorasidenib ingħata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham. L-ghoti ta' vorasidenib ma' ikla b'kontenut baxx ta' xaham irriżulta f'żidiet fis- C_{max} u fl-AUC ta' vorasidenib ta' 2.3 u 1.4 darbiet, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Vorasidenib għandu volum ta' distribuzzjoni apparenti medju ta' 3 930 L (CV%: 40). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' vorasidenib wara mikrodoża IV waħda ta' 0.1 mg huwa ta' 1 110 L. Il-frazzjoni ta' proteina fil-plażma marbuta għal vorasidenib u AGI-69460 kienet ta' 97 % u 87 %, rispettivament. Kemm vorasidenib kif ukoll AGI-69460 juru rbit preferenzjali mal-albumina fis-seru kontra glikoproteina ta' acidu alfa-1. Il-proporzjon ta' vorasidenib fid-demm għall-plażma huwa ta' 0.87, il-proporzjon ta' AGI-69460 fid-demm għall-plażma huwa ta' 1.38, u l-proporzjon ta' konċentrazzjoni ta' vorasidenib fit-tumur fil-mohħ għall-plażma huwa ta' 1.6.

Bijotrasformazzjoni

Vorasidenib jiġi mmetabolizzat primarjament minn CYP1A2 b'kontribuzzjonijiet negligibbli għal minuri minn CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-mogħdijiet mhux ta' CYP jistgħu jikkontribwixxu sa 30 % tat-tneħħija metabolika ta' vorasidenib mill-fwied.

AGI-69460 huwa metabolit attiv downstream ta' vorasidenib. Wara doża orali waħda ta' 40 mg vorasidenib, it- T_{max} osservat għall-metabolit AGI-69460 kien ta' 336 siegħa, is- C_{max} medja ġeometrika osservata kienet ta' 3.32 ng/mL (CV%: 55.6), u l-AUC_{0-t} medja ġeometrika kienet ta' 1 172 siegħa·ng/mL (CV%: 61). Fi stat fiss, is- $C_{min,ss}$ ta' AGI-69460 medja ġeometrika kienet ta' 111 ng/mL (CV%: 58) u l-AUC₀₋₄ medja ġeometrika fiċ-ċiklu 2 jum 1 kienet ta' 190 siegħa·ng/mL (CV%: 90).

Interazzjonijiet

In vitro, vorasidenib għandu effett qawwi ta' induzzjoni fuq sottostrati ta' CYP3A4 sensitivi u effett moderat ta' induzzjoni fuq sottostrati ta' CYP2B6 u CYP2C19 sensitivi (ara sezzjoni 4.5).

Data in vitro tindika li vorasidenib huwa inibitur tal-proteina ta' BCRP. Vorasidenib ma jinibixx il-P-glikoproteina (P-gp) u t-trasportatur tal-fwied polipeptid trasportatur anjoniku organiku (OATP)1B1. *In vitro*, AGI-69460 huwa inibitur ta' BCRP u OATP1B3.

Vorasidenib mhuwiex sottostrat ta' P-gp, ta' BCRP jew tat-trasportaturi tal-fwied OATP1B1 u OATP1B3.

Eliminazzjoni

Madwar 89 % tad-doża radjuattiva ta' vorasidenib mogħtija permezz ta' formulazzjoni ta' trab ġo kapsula b'bijodisponibbiltà assoluta ta' < 34 %, ġiet irkuprata fuq 44 jum b'85 % fl-ippurgar u 4.5 % fl-awrina. Il-biċċa l-kbira tar-radjuattività mogħtija li ġiet irkuprata fl-ippurgar kienet vorasidenib mhux mibdul (55%) filwaqt li ma ġie osservat l-ebda vorasidenib mhux mibdul fl-awrina.

Il-medja tan-nofs ħajja terminali ta' vorasidenib hija ta' 238 siegħa (CV%: 57), il-half-life effettiva hija ta' 63.2 sigħat (CV%: 75) u t-tneħħija apparenti medja hija ta' 14.0 L/siegħa (CV%: 56).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara l-ġħoti ta' Voranigo, is- C_{max} u l-AUC ta' vorasidenib jiżdiedu b'mod proporzjonali bejn 10 u 40 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib f'pazjenti akbar fl-età sa 75 sena (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-indeboliment tal-kliwi ($eGFR$ ta' > 40 mL/min/1.73 m²) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib. Il-farmakokinetika ta' vorasidenib f'pazjenti b' $eGFR$ ta' ≤ 40 mL/min/1.73 m² jew b'indeboliment tal-kliwi li jirrikjedi dijalizi mhijiex magħrufa.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment moderat tal-fwied (Child--Pugh klassi B) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib u AGI-69460. Ma kien hemm l-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet totali jew ħielsa (mhux marbuta) ta' vorasidenib (ġew osservati valuri C_{max} ta' vorasidenib simili u zieda ta' 26.0% fl-AUC_{0-t} ta' vorasidenib, filwaqt li ġie osservat esponiment imnaqqas għal AGI-69460) f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied wara doża orali waħda ta' 20 mg vorasidenib. Il-farmakokinetika ta' vorasidenib u AGI-69460 f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child--Pugh klassi C) mhijiex magħrufa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Oħra

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib abbażi tal-età (16 sa 75 sena), ir-razza, l-etnicità u l-piż tal-ġisem (43.5 sa 168 kg). Il-pazjenti nisa kienu osservati li kellhom esponiment ta' vorasidenib ta' 1.6 darba oġġla meta mqabbla ma' pazjenti rġiel.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data farmakokinetika wriet li l-età ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vorasidenib. L-esponiment ta' vorasidenib huwa mistenni li jkun simili bejn pazjenti adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossicità fil-mira ewlenija identifikata waqt studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti tikkonċerna l-fwied, il-passaġġ gastrointestinali, il-ġilda, il-kliwi, il-muskoli skeletali, l-organi riproduttivi u l-glandola mammarja.

Vorasidenib ma kienx ġenotossiku fl-assaġġ ta' mutazzjoni inversa ta' batterji (Ames) *in vitro*, mikronukleu tal-limfoċiti tal-bniedem *in vitro* u fl-assaġġi tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien *in vivo*. AGI-69460, il-metabolit ewlieni tiegħu li jiċċirkola, ma kienx ġenotossiku fl-assaġġ ta' Ames, fl-assaġġ ta' mikronukleu tal-limfoċiti tal-bniedem *in vitro* u fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-far *in vivo* u fl-assaġġ Comet.

Fl-istudju ta' 13-il ġimgħa fix-xadini, ġiet osservata iperplażja taċ-ċellula Kupffer f'nekropsija primarja u marret għall-agħar wara perjodu ta' rkupru b'esponiment kliniku ta' 8 darbiet aktar. Barra minn hekk, sejbiet minn studji ta' tossiċità fil-firien issuġġerew perturbazzjoni ormonali. Tali sejbiet jistgħu jissuġġerixxu riskju karċinoġeniku potenzjali. Għadhom ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'vorasidenib.

Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-animali b'vorasidenib. Ġew innutati effetti fuq l-organi riproduttivi waqt studji dwar effett tossiku minn dożi ripetuti wara l-ġhoti ta' vorasidenib fil-firien. L-effetti avversi fl-organi riproduttivi femminili kienu jinkludu atrofija tal-ovarji, tal-utru, taċ-ċerviċi u tal-vagina u varjazzjonijiet taċ-ċiklu estruż. Fil-firien irġiel, ġew innutati effetti fuq l-epididimu (fdalijiet ċellulari), il-vexxikola seminali/il-prostata (atrofija) u t-testikoli (piżijiet, degenerazzjoni tubulari). Dawn is-sejbiet ġew osservati bl-aktar doża baxxa ttestjata ta' 5 mg/kg/jum fl-istudju fil-firien ta' 13-il ġimgħa, li rriżulta f'livell ta' esponiment ta' 26 darba oghla mill-esponiment tal-bniedem b'doża ta' 50 mg kuljum.

Vorasidenib ikkawża tossiċità embrijufetali f'firien u fniek tqal (incidenza oghla ta' riassorbiment, dewmien fl-ossifikazzjoni, deformazzjonijiet fil-vixxi għall-kliewi u għat-testikoli fil-firien). Dawn l-effetti sehhew b'dożi li kienu oghla meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu d-doża terapewtika ta' kuljum. Il-proporzjonijiet ta' esponiment fin-NOAEL għall-iżvilupp embrijufetali fil-firien u fil-fniek kienu ta' 8.0 sa 28.5 u 1.1 sa 4.9, rispettivament, fil-jiem tal-ġestazzjoni 6 u 17 għall-firien u 6 u 19 għall-fniek.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium

Silicified microcrystalline cellulose (fih microcrystalline cellulose u silica colloidal anhydrous)

Magnesium stearate (E470b)

Sodium lauryl sulfate (E487)

Kisja b'rita tal-pillola

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Lactose monohydrate

Macrogol (E1521)

Linka tal-istampar

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)

Hypromellose (E464)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad tal-HDPE b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetħ mit-tfal u b'kisja ta' sigill tas-sħana tal-induzzjoni tal-polyethylene (PE) inklużi tliet dessikanti tal-ġel silika f'bottijiet tal-HDPE. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jibilgħux id-dessikant tal-ġel silika li jinsab fil-flixxun tal-pilloli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita
vorasidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut li ma jkunx intuża kif xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1912/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita
vorasidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut li ma jkunx intuża kif xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1912/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita
vorasidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut li ma jkunx intuża kif xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1912/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita
vorasidenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' vorasidenib (bħala hemicitric acid, emiidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-kontenut li ma jkunx intuża kif xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1912/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Voranigo 10 mg pilloli miksija b'rita

Voranigo 40 mg pilloli miksija b'rita

vorasidenib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Voranigo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Voranigo
3. Kif għandek tiehu Voranigo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Voranigo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Voranigo u għalxiex jintuża

X'inhum Voranigo u kif jahdem

Voranigo huwa mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva vorasidenib.

Jintuża bħala trattament għal kanċers tal-moħħ imsejha astroċitoma jew oligodendroglioma fl-adulti u l-adolesxenti minn età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg, li saritilhom kirurġija bħala l-uniku trattament tagħhom u li ma għandhomx bżonn trattamenti oħra bħal radjoterapija jew kimoterapija immedjament.

Din il-mediċina tintuża biss meta ċ-ċelluli tal-kanċer ikollhom bidliet fil-ġeni (mutazzjonijiet) li jagħmlu proteini magħrufa bħala IDH1 u IDH2. Qabel jibda t-trattament, it-tabib se jagħmel test biex jiċċekkja jekk iċ-ċelluli għandhomx din il-mutazzjoni. Il-proteini IDH1 u IDH2 għandhom rwol importanti biex jagħmlu enerġija għaċ-ċelluli u meta l-ġene *IDH1* jew il-ġene *IDH2* tiġi mutata, dawn il-proteini jinbidlu u ma jiffunzjonawx kif suppost. Dan jirriżulta f'bidliet fiċ-ċelluli li jistgħu jwasslu għall-iżvilupp tal-kanċer.

Is-sustanza attiva f'Voranigo, vorasidenib, timblokka l-proteini anormali IDH1 u IDH2. F'pazjenti bil-kanċers tal-moħħ astroċitoma jew oligodendroglioma, dawn il-proteini ma jkunux qed jahdmu kif suppost u jikkawżaw il-produzzjoni eċċessiva ta' sustanza msejha 2-hydroxyglutarate (2-HG) li għandha rwol fil-proċess biex iċ-ċelluli normali jsiru ċelluli tal-kanċer. Billi jimblokka dawn il-proteini, vorasidenib iwaqqaf il-produzzjoni anormali ta' 2-HG li jgħin biex il-kanċer jonqos jew jitwaqqaf milli jikber.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Voranigo

Tihux Voranigo

- jekk inti allergiku/a għal vorasidenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Voranigo:

- jekk għandek problemi tal-kliewi
- jekk għandek problemi tal-fwied

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Voranigo jista' jaffettwa kemm jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demmi biex jiċċekkja kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek qabel ma tiġi ttrattat b'Voranigo, u kif meħtieġ matul it-trattament. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament jew b'mod permanenti.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi wieħed minn dawn li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied:

- sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra)
- awrina skura "kulur it-te"
- telf ta' aptit
- uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-lemin tal-parti tal-istonku tiegħek
- thossok dgħajjed jew għajjen hafna

Tqala u kontroll tat-twelid

Din il-medicina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija waqt it-tqala. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontroll tat-twelid effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara li jkun waqaf it-trattament.

Irgħiel li jkunu qed jużaw Voranigo wkoll għandhom jużaw kontroll tat-twelid effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas xahrejn wara li jkun waqaf it-trattament jekk ikollhom sieħba li tista' toħroġ tqila (ara "Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel").

Tfal

Taghtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena. Din ma għetx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Voranigo

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan minhabba li Voranigo jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini oħra u xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Voranigo.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin elenkati hawn taht.

Il-medicini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Voranigo billi jżidu l-ammont ta' Voranigo fid-demmi:

- **ciprofloxacin** (jintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi)
- **fluvoxamine** (jintuża għat-trattament tad-dipressjoni)

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Voranigo billi jnaqqsu l-ammont ta' Voranigo fid-demmi:

- **rifampicin** (jintuża għat-trattament tat-tuberkulożi jew ta' ċerti infezzjonijiet oħra)
- **phenytoin** (jintuża għat-trattament tal-epilessija)

Voranigo jista' jnaqqas l-effettività tal-medicini li ġejjin billi jnaqqas l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmi:

- **alfentanil** (jintuża għall-anestezija fil-kirurgija)

- **carbamazepine, fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin** (jintużaw għat-trattament ta' aċċessjonijiet)
- **ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (medicini li jintużaw wara trapjanti ta' organi biex jgħinu fil-kontroll tar-rispons immunitarju ta' ġismek)
- **fentanyl** (jintuża għal uġiġħ sever)
- **pimozide** (jintuża għat-trattament ta' ħsibijiet u sensazzjonijiet anormali)
- **quinidine** (jintuża għat-trattament ta' ritmu tal-qalb anormali)
- **ibrutinib, ifosfamide, tamoxifen** (jintuża għat-trattament ta' ċerti kanċers)
- **buspirone** (jintuża għat-trattament ta' disturbi fis-sistema nervuża u/jew biex itaffi l-ansjetà)
- **darunavir, saquinavir, tipranavir** (medicini li jintużaw biex jitrattaw infezzjoni tal-HIV)
- **midazolam, triazolam** (jintużaw biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà)
- **amitriptyline, dosulepin, imipramine, trimipramine** (jintużaw għat-trattament tad-dipressjoni)
- **bupropion** (jintuża biex jgħinek tieqaf tpejjep)
- **celecoxib** (jintuża għat-trattament tal-artrite)
- **repaglinide** (jintuża għat-trattament tad-dijabete)
- **rosuvastatin** (jintuża biex ibaxxi l-kolesterol fid-demm)
- **valproic acid** (jintuża għat-trattament tal-epilessija)
- **warfarin** (jintuża għat-trattament tal-emboli tad-demm)
- **medicini kontraċettiviormonali** (medicini li jintużaw biex jipprevjenu t-tqala, bħal pilloli għall-kontroll tat-twelid). Ara s-sezzjoni "Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel" hawn taht.

Il-medicini elenkati hawn jistgħu ma jkunux l-uniċi li jistgħu jinteragixxu ma' Voranigo. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Tqala

Voranigo m'għandux jintuża waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk inti mara li tista' jkollok it-tfal, it-tabib tiegħek għandu jwettaq test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Voranigo.

Kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Voranigo m'għandux jintuża fit-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew irġiel bi shab li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala matul it-trattament b'Voranigo u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. Voranigo jista' jwaqqaf il-kontraċettivi ormonali (bħal pilloli tal-kontroll tat-twelid, garzi jew impjanti kontraċettivi) milli jaħdmu kif suppost. Jekk inti jew is-sieheb tiegħek juża kontraċettiv ormonali, għandek tuża wkoll metodu barriera (bħal kondoms jew dijaframma) biex tevita t-tqala.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar il-metodi t-tajba ta' kontraċezzjoni għalik u għas-sieheb tiegħek.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Voranigo jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Treddax waqt li tkun qed tiehu Voranigo u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Voranigo jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li jkollok tarbija. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir qabel tużah.

Sewqan u thaddim ta' magni

Voranigo mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni.

Voranigo fih lactose

Din il-medicina fiha lactose (li jinstab fil-ħalib jew fil-prodotti tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Voranigo fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jigifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Voranigo

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolessenti (età ta' 12-il sena u aktar) hija:

- għal pazjenti li jiżnu mill-inqas 40 kg, hu **40 mg (pillola waħda ta' 40 mg)** darba kuljum.
- Pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg m'għandhomx jieħdu Voranigo.

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu Voranigo (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament jew b'mod permanenti. Tbidilx id-doża tiegħek jew tieqaf tiehu Voranigo minghajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Kif u meta ghandek tiehu Voranigo

- Voranigo jittiehed mill-halq darba kuljum. Ghandek tipprova tiehu l-medicina fl-istess hin kuljum.
- Ibla' l-pillola shiha ma' tazza ilma. Taqsamx, tfarrakx jew toghmodx il-pillola; jaf ma tihux id-doża shiha li ghandek b'zonn sakemm ma tiblax pillola shiha.
- Tikolx ikel għal mill-inqas sagħtejn qabel u siegħa waħda wara li tiehu l-pillola.
- Jekk tirremetti wara li tiehu d-doża tas-soltu tiegħek, tihux doża oħra. Hu d-doża li jmiss fil-hin skedat tiegħek.

Tiblax il-pakkett tad-dessikant li jinsab fil-flixkun.

Jekk tiehu Voranigo aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih. Jista' jkollok b'zonn attenzjoni medika urgenti.

Jekk tinsa tiehu Voranigo

Oqghod attent(a) li ma taqbiżx doża ta' Voranigo. Jekk taqbez doża b'inqas minn 6 sigħat, hudha malli tiftakkar, imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin skedat tiegħek. Jekk taqbez doża b'aktar minn 6 sigħat, m'għandekx tiehu d-doża u stenna biex tiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Voranigo

M'għandekx tieqaf tiehu Voranigo sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Huwa importanti li tiehu Voranigo kuljum għat-tul ta' żmien kollu li t-tabib tiegħek ikun ippreskrevih.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji serji

Jekk ikollok xi effett sekondarju serju, waqqaf din il-medicina u għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament temporanjament jew kompletament.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Żieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi (ara sezzjoni 2, "Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied")

Effetti sekondarji ohra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġħ addominali (uġiġħ fiż-żaqq)
- Dijarea
- Ammont imnaqqas ta' plejtlits tad-demmi, komponenti li jgħinu d-demmi jagħqad, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi; dan jista' jikkawża fsada u tbengi
- Għeja
- Sturdament

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demmi (iperglicemija)
- Tnaqqis fl-aptit
- Livelli baxxi ta' phosphate fid-demmi kif imkejla fit-testijiet tad-demmi (ipofosfotimija); dan jista' jikkawża konfużjoni jew dgħufija fil-muskoli
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Marda fejn l-aċidu tal-istonku jitle' fl-esofagu

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Voranigo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Voranigo

Is-sustanza attiva hi vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' vorasidenib (bħala hemitric acid, emiidrat).
- Voranigo 40 mg: kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' vorasidenib (bħala hemitric acid, emiidrat).

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

- qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, silicified microcrystalline cellulose, magnesium stearate (E470b) u sodium lauryl sulfate (E487)
- kisja b'rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate u macrogol (E1521)
- linka tal-istampar: black iron oxide (E172), propylene glycol (E1520) u hypromellose (E464)

Ara sezzjoni 2 "Voranigo fih lactose" u "Voranigo fih sodium".

Kif jidher Voranigo u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli miksija b'rita ta' 10 mg

- Pilloli bojod għal offwajt, tondi, stampati b'“10” fuq naħa wahda.

Pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

- Pilloli bojod għal offwajt, tawwalin, stampati b'“40” fuq naħa wahda.

Voranigo jiġi fi flixkun tal-plastik b'għatu rezistenti għat-tfal li fih 30 pillola miksija b'rita u 3 bottijiet b'dessikant. Il-fliexken huma ppakkjati f'kaxxa tal-kartun. Kull kaxxa fiha flixkun wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.