

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten
Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 0,60 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 2,39 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met een diameter van 6 mm, aan één zijde bedrukt met '10'.

Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, langwerpige tabletten met een lengte van 14,8 mm en een breedte van 6,3 mm, aan één zijde bedrukt met '40'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voranigo als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van overwegend niet-aankleurend graad 2 astrocytoom of oligodendroglioom met een IDH1-R132-mutatie of IDH2-R172-mutatie bij volwassen en adolescente patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die alleen chirurgische interventie hebben gehad, en voor wie radiotherapie of chemotherapie niet onmiddellijk noodzakelijk is (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Alvorens Voranigo in te nemen, moeten patiënten bevestiging van een R132-mutatie in isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1) of R172-mutatie in isocitraatdehydrogenase-2 (IDH2) hebben, aan de hand van een geschikte diagnostische test. De aanwezigheid van een IDH1-R132- of IDH2-R172-mutatie dient te worden beoordeeld met behulp van een in-vitro diagnostische test (IVD) met CE-markering met overeenkomstig beoogd doel. Indien de IVD met CE-markering niet beschikbaar is, dient de IDH1-R132- of IDH2-R172-mutatie te worden beoordeeld met behulp van een alternatieve gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosering Voranigo voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 40 mg eenmaal daags voor patiënten die ten minste 40 kg wegen. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten die minder dan 40 kg wegen vanwege het gebrek aan gegevens in deze populatie.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of tot de patiënt de behandeling niet meer verdraagt.

Gemiste of uitgestelde dosis

Als een dosis wordt gemist of niet op de gebruikelijke tijd wordt ingenomen, dient deze zo snel mogelijk binnen 6 uur na de gemiste dosis te worden ingenomen. De volgende dosis dient op het gebruikelijke geplande tijdstip te worden ingenomen.

Als een dosis langer dan 6 uur geleden is gemist, dient deze te worden overgeslagen en dient de volgende dosis op het gebruikelijke geplande tijdstip te worden ingenomen.

Als er een dosis wordt uitgebraakt, mogen er geen vervangende tabletten worden ingenomen. De tabletten moeten als gebruikelijk op de volgende dag worden ingenomen.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan toediening en controle

Volledig bloedbeeld en bloedchemie, waaronder leverenzymen, dienen te worden beoordeeld voorafgaand aan het beginnen van de behandeling, elke 2 weken gedurende de eerste 2 maanden en daarna eens per maand gedurende de eerste 2 jaar van de behandeling, en daarna waar klinisch aangewezen. Voor bepaalde patiënten kan frequentere en aanhoudende monitoring nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid kan onderbreking van de behandeling of dosisverlaging nodig zijn. De aanbevolen maten van dosisverlaging worden in tabel 1 vermeld.

Tabel 1: Aanbevolen dosisverlagingen

Dosisniveau	Dosis en schema	Aantal en sterkte van tabletten
Aanvangsdosis	40 mg eenmaal daags	Eén tablet van 40 mg eenmaal daags
Eerste dosisverlaging	20 mg eenmaal daags	Twee tabletten van 10 mg eenmaal daags
Tweede dosisverlaging	10 mg eenmaal daags	Eén tablet van 10 mg eenmaal daags

De aanbevolen dosisaanpassingen voor Voranigo en handelingen in het geval van bijwerkingen worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor Voranigo en handelingen in het geval van bijwerkingen

Bijwerking	Ernst ^a	Handeling en dosisaanpassing
Hepatotoxiciteit (verhoging van ALAT of ASAT) (zie rubriek 4.4)	Graad 1 Verhoging van ALAT of ASAT > ULN tot 3 × ULN <i>zonder</i> gelijktijdige totale bilirubine > 2 × ULN	Voranigo voortzetten met huidige dosis. Leverenzymen wekelijks controleren tot herstel naar < graad 1.
	Graad 2 ALAT of ASAT > 3 tot 5 × ULN <i>zonder</i> gelijktijdige totale bilirubine > 2 × ULN	<u>Eerste voorval:</u> Voranigo stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline. - Herstel in ≤ 28 dagen: Voranigo hervatten met dezelfde dosis. - Herstel in > 28 dagen: Voranigo hervatten met verlaagde dosis (zie tabel 1). <u>Terugkeer:</u> Voranigo stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline, en Voranigo hervatten met verlaagde dosis (zie tabel 1).
	Graad 3 ALAT of ASAT > 5 tot 20 × ULN <i>zonder</i> gelijktijdige totale bilirubine > 2 × ULN	<u>Eerste voorval:</u> Voranigo stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline. - Herstel in ≤ 28 dagen: Voranigo hervatten met verlaagde dosis (zie tabel 1). - Indien niet hersteld in ≤ 28 dagen: Voranigo permanent stopzetten. <u>Terugkeer:</u> Voranigo permanent stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline.
	Graad 2 of 3 Elke ALAT of ASAT > 3 tot 20 × ULN <i>met</i> gelijktijdige totale bilirubine > 2 × ULN <i>zonder</i> duidelijke alternatieve verklaring. ^b	Voranigo permanent stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline.
	Graad 4 Elke ALAT of ASAT > 20 × ULN	Voranigo permanent stopzetten en leverenzymen tweemaal per week controleren tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline.
Andere bijwerkingen	Graad 3	<u>Eerste voorval:</u> Voranigo stopzetten tot herstel naar ≤ graad 1 of baseline. Voranigo hervatten met verlaagde dosis (zie tabel 1). <u>Terugkeer:</u> Voranigo permanent stopzetten.
	Graad 4	Voranigo permanent stopzetten.

Afkortingen: ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (bovengrens van de normaalwaarde)

^a Bijwerkingen gegradeerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 5.0.

^b Als er een alternatieve etiologie wordt vastgesteld, overweeg dan Voranigo te hervatten in een verlaagde dosis (zie tabel 1) na vermindering tot graad 1 of baseline.

Speciale populaties

Ouderen

Voor patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] > 40 ml/min per 1,73 m²) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosis aanbevolen. De farmacokinetiek van vorasidenib en metaboliet AGI-69460 is niet onderzocht bij patiënten met een eGFR ≤ 40 ml/min per 1,73 m² of nierfunctiestoornis die dialyse vereist. Vorasidenib dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een eGFR ≤ 40 ml/min per 1,73 m² of die dialyse vereisen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen aanpassing van de aanvangsdosis aanbevolen voor patiënten met een lichte of matig ernstige (Child-Pugh-klasse A of B) leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van vorasidenib en AGI-69460 is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Vorasidenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar bij kinderen in de leeftijd van 12 jaar tot < 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voranigo is voor oraal gebruik.

De tabletten dienen eenmaal daags elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. Patiënten mogen minstens 2 uur voor en 1 uur na het innemen van Voranigo niets eten (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten in hun geheel met een glas water worden ingenomen en mogen niet gebroken, vergruisd of gekauwd worden, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn om een vergelijkbare biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel na manipulatie van de tabletten te bevestigen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hepatotoxiciteit

Geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit, waaronder ernstige gevallen van leverfalen, levernecrose en hepatitis acuut, zijn gemeld bij patiënten die in het centrale klinische onderzoek of na het in de handel brengen met vorasidenib werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Leverenzymen (waaronder ALAT, ASAT en gamma-glutamyltransferase [GGT]) en totale bilirubine moeten gemonitord worden voorafgaand aan het starten van de behandeling, elke 2 weken gedurende de eerste 2 maanden van behandeling en daarna eens per maand gedurende de eerste 2 jaar van behandeling, en daarna waar klinisch aangewezen. Overweeg wekelijkse monitoring op verhogingen in ALAT en ASAT ≤ 3 keer de ULN. Onderbreek, verlaag de dosis van of stop permanent met de behandeling op basis van de ernst van de afwijkingen van leverenzymwaarden (zie rubriek 4.2).

Risico op carcinogeniteit

Bevindingen bij dieren kunnen duiden op een potentieel carcinogeen risico (met name in de lever, zie rubriek 5.3). Er zijn nog geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd en de klinische veiligheidsgegevens over de lange termijn zijn onvoldoende. Daarom kan een risico op carcinogeniteit bij mensen niet worden uitgesloten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vorasidenib kan schadelijk zijn voor de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Voorafgaand aan het starten van de behandeling wordt een zwangerschapstest aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moeten geadviseerd worden om advies in te winnen over voortplanting.

Vorasidenib kan de concentraties van hormonale anticonceptiemiddelen verlagen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van een barrière-anticonceptiemiddel aanbevolen gedurende minstens 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Mannelijke patiënten

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis. Mannen moeten voorafgaand aan de behandeling advies inwinnen over cryopreservatie van sperma (zie rubriek 4.6).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van vorasidenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Vorasidenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bestaande ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en deze patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek en veiligheid van vorasidenib zijn niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$) of nierfunctiestoornis die dialyse vereist. Daarom dient vorasidenib niet bij deze patiënten te worden gebruikt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Lactose

Voranigo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van in-vitro-experimenten is vorasidenib een sterke inductor door activering van de pregnaan-X-receptor (PXR) en kan het van invloed zijn op de plasmablootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd of getransporteerd door enzymen of transporters waarvan de expressie door PXR wordt gemedieerd.

Effect van andere geneesmiddelen op vorasidenib

Sterke CYP1A2-remmers

Gelijktijdige toediening van vorasidenib met sterke CYP1A2-remmers (fluvoxamine en ciprofloxacine) kan de plasmaconcentratie van vorasidenib verhogen. Tijdens de behandeling met vorasidenib dient gelijktijdig gebruik van sterke CYP1A2-remmers te worden vermeden en dienen alternatieve therapieën die geen sterke remmers van CYP1A2 zijn, te worden overwogen.

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek *in vivo* leidde gelijktijdige toediening van 20 mg vorasidenib met een sterke CYP1A2-remmer (500 mg ciprofloxacin tweemaal daags gedurende 14 dagen) tot een verhoging met 29% van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van vorasidenib en met 153% van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC).

Matig sterke CYP1A2-inductoren

Gelijktijdige toediening van vorasidenib met matig sterke CYP1A2-inductoren (fenytoïne en rifampicine) kan de plasmaconcentratie van vorasidenib verlagen. Overweeg tijdens de behandeling met vorasidenib alternatieve therapieën die geen matig sterke CYP1A2-inductoren zijn.

Maagzuurremmers

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van vorasidenib waargenomen na gelijktijdige toediening van vorasidenib met de maagzuurremmer omeprazol.

Effect van vorasidenib op andere geneesmiddelen

Substraten van cytochroom P450 (CYP) met een smalle therapeutische index

Gelijktijdige toediening van vorasidenib met CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- of CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (waaronder, maar niet beperkt tot amitriptyline, alfentanil, carbamazepine, ciclosporine, dosulepine, everolimus, fentanyl, fosfenytoïne, ifosfamide, imipramine, fenobarbital, fenytoïne, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, trimipramine, valproïnezuur en warfarine) kan de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen verlagen. Gelijktijdig gebruik van substraten van deze enzymen met een smalle therapeutische index dient te worden vermeden bij patiënten die vorasidenib gebruiken.

Gevoelige substraten van CYP-enzymen zonder smalle therapeutische index

Gelijktijdige toediening van vorasidenib met gevoelige substraten van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 zonder smalle therapeutische index (waaronder, maar niet beperkt tot bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinide, saquinavir, tipranavir en triazolam) kan de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen verlagen. Overweeg tijdens de behandeling met vorasidenib alternatieve therapieën die geen gevoelige substraten van deze enzymen zijn.

Interacties met transporteiwitten

In vitro is vorasidenib een remmer van borstkankerresistentieproteïne (BCRP) (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het toedienen van vorasidenib met BCRP-substraten (waaronder, maar niet beperkt tot rosuvastatine).

Hormonale anticonceptiemiddelen

Vorasidenib kan de concentraties van hormonale anticonceptiemiddelen verlagen en daarom wordt gelijktijdig gebruik van een barrière-anticonceptiemiddel aanbevolen gedurende de behandeling en tot minstens 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Voorafgaand aan het starten van de behandeling met vorasidenib wordt een zwangerschapstest aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.4).

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis. Aangezien het effect van vorasidenib op het metabolisme en de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiemiddelen niet is onderzocht, dienen barrièremethoden te worden toegepast als een tweede vorm van anticonceptie om zwangerschap te vermijden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vorasidenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofetale ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vorasidenib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen die zwanger kunnen worden of mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten geadviseerd worden over het mogelijke risico voor een foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vorasidenib en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van vorasidenib op de vruchtbaarheid bij mensen. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden effecten op de voortplantingsorganen waargenomen bij vrouwtjes- en mannetjesdieren (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze effecten is niet bekend. Mannelijke en vrouwelijke patiënten die van plan zijn een kind te verwekken, moeten geadviseerd worden om advies in te winnen over voortplanting, en mannen moeten voorafgaand aan de behandeling advies inwinnen over cryopreservatie van sperma (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vorasidenib heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen, met inbegrip van laboratoriumafwijkingen, waren ALAT verhoogd (59,3%), ASAT verhoogd (45,5%), GGT verhoogd (37,7%), vermoeidheid (36,5%) en diarree (24,6%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 waren ALAT verhoogd (9,6%), ASAT verhoogd (4,2%) en GGT verhoogd (3,0%).

De ernstige bijwerkingen leverfalen, auto-immuunhepatitis en verhoogde ALAT traden elk op bij 0,6% van de patiënten die Voranigo kregen.

Permanente stopzetting van vorasidenib als gevolg van verhoogde ALAT graad ≥ 3 of auto-immuunhepatitis werd gemeld bij respectievelijk 3,0% en 0,6% van de patiënten.

Dosisonderbrekingen als gevolg van een bijwerking vonden plaats bij 18,6% van de patiënten die met vorasidenib werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen waarvoor dosisonderbreking nodig was, waren ALAT verhoogd (14,4%) en ASAT verhoogd (6,0%).

Dosisverlagingen van vorasidenib als gevolg van een bijwerking vond plaats bij 9,6% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking waarvoor dosisverlaging nodig was, was ALAT verhoogd (7,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen zijn afkomstig uit onderzoeksgegevens (INDIGO-onderzoek [N=167]) en ervaring met Voranigo na het in de handel brengen.

De bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten die met vorasidenib behandeld werden, zijn in tabel 3 vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en naar frequentie.

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Geneesmiddelenbijwerkingen gemeld bij met vorasidenib behandelde patiënten

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Aantal bloedplaatjes verlaagd ^a
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperglykemie
		Verminderde eetlust
		Hypofosfatemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Buikpijn
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte
		Alanineaminotransferase verhoogd ^a
		Aspartaataminotransferase verhoogd ^a
	Vaak	Gamma-glutamyltransferase verhoogd ^a
		Alkalische fosfatase verhoogd ^a
		Bloed bilirubine verhoogd ^a
	Soms	Leverfalen
		Auto-immuunhepatitis
		Levernecrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel*
		Hepatitis acuut*

* Vastgesteld tijdens gebruik na goedkeuring.

Laboratoriumafwijking wordt gedefinieerd als nieuw of verergerd met ten minste één graad vanaf baseline, of baseline is niet bekend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatotoxiciteit

In het INDIDO-onderzoek ervaarde 18,6% van de 167 patiënten die met vorasidenib werden behandeld, verhogingen in ALAT > 3 keer de ULN en ervaarde 8,4% verhogingen in ASAT > 3 keer de ULN. Van deze patiënten had 1,2% gelijktijdige verhogingen in ALAT of ASAT > 3 keer de ULN en totale bilirubine > 2 keer de ULN. Verhogingen in leverenzymen en bilirubine waren van voorbijgaande aard en verbeterden of verdwenen met dosisaanpassing of permanente stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.4). De mediane tijd tot eerste aanvang van het voorval voor ASAT en ALAT verhoogd (welke graad dan ook) was 85,0 dagen (spreiding: 14–451 dagen) en 57,0 dagen (spreiding: 1–506 dagen). Elk van de volgende bijwerkingen werd in het INDIGO-onderzoek één keer met vorasidenib gemeld: leverfalen, levernecrose en auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering manifesteert de toxiciteit zich waarschijnlijk als exacerbatie van de bijwerkingen die in verband worden gebracht met vorasidenib (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord en te worden voorzien van ondersteunende zorg (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering met vorasidenib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen
ATC-code: L01XM04

Werkingsmechanisme

Vorasidenib is een remmer die gericht is op de gemuteerde IDH1- en IDH2-enzymen. Bij patiënten met astrocytoom of oligodendroglioom leiden mutaties in IDH1 en IDH2 tot overproductie van de oncogene metaboliet 2-hydroxyglutaraat (2-HG), wat resulteert in verminderde celdifferentiatie die bijdraagt aan oncogenese. Remming van de gemuteerde IDH1- en IDH2-eiwitten door vorasidenib remt de abnormale productie van 2-HG, wat leidt tot differentiatie van maligne cellen en een vermindering van de proliferatie ervan. Er zijn geen preklinische onderzoeken uitgevoerd naar het vermogen van vorasidenib om de tumorgrootte te verminderen.

Farmacodynamische effecten

Er is waargenomen dat een therapeutische dagelijkse dosis vorasidenib de concentraties 2-HG in tumoren verlaagt bij proefpersonen met glioom met gemuteerde IDH1 of IDH2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vorasidenib werden geëvalueerd in het INDIGO-onderzoek, een gerandomiseerd (1:1), multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij 331 volwassenen en adolescenten van ≥ 12 jaar oud met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg. Patiënten waren geschikt indien zij een astrocytoom of oligodendroglioom graad 2 hadden, zoals gedefinieerd door de WHO-criteria uit 2016, met een R132-mutatie in IDH1 of R172-mutatie in IDH2, chirurgie hadden ondergaan, waaronder biopsie, subtotale resectie of totale resectie, als hun enige behandeling en naar het oordeel van de onderzoeker geen onmiddellijke behoefte aan chemotherapie of radiotherapie hadden. Patiënten die met MRI evalueerbare, meetbare, niet-aankleurende (non-enhancing) ziekte hadden, zoals bevestigd door de geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (BIRC), werden geïnccludeerd. Patiënten met centraal bevestigde aankleurende (enhancing) ziekte mochten worden geïnccludeerd, op voorwaarde dat de aankleuring minimaal, niet-nodulair en niet-meetbaar was en tussen de 2 meest recente scans niet was veranderd. Uit het INDIGO-onderzoek werden patiënten uitgesloten die eerdere behandeling tegen kanker hadden gehad, waaronder chemotherapie of radiotherapie. De IDH1- of IDH2-mutatiestatus werd prospectief bepaald met de OncoPrint Dx Target Test.

Patiënten werden gerandomiseerd naar het krijgen van vorasidenib 40 mg oraal eenmaal daags of overeenkomende placebo tot radiografische ziekteprogressie of onaantvaardbare toxiciteit. De randomisatie werd gestratificeerd naar lokale 1p19q-status (met codeletie of zonder codeletie) en tumoromvang bij baseline (diameter ≥ 2 cm of < 2 cm). De patiënten die naar placebo werden gerandomiseerd, mochten na gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie overschakelen naar het krijgen van vorasidenib, op voorwaarde dat ze naar het oordeel van de onderzoeker geen onmiddellijke chemotherapie of radiotherapie nodig hadden.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was radiografische progressievrije overleving (PFS), zoals geëvalueerd door een BIRC volgens gemodificeerde criteria voor responsbeoordeling in neuro-oncologie voor laaggradig glioom (RANO-LGG) (alleen radiografische progressie).

De demografische gegevens en ziektekenmerken van patiënten tussen de behandelingsgroepen waren vergelijkbaar. Van de 168 naar vorasidenib gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 41 jaar (spreiding: 21 tot 71 jaar), waarbij 98,8% 18-64 jaar was. Eén enkele pediatrische patiënt van 16 jaar werd gerandomiseerd naar placebo, en er werd geen patiënt jonger dan 18 jaar gerandomiseerd naar vorasidenib. De meeste patiënten waren mannelijk (60,1%), 74,4% was wit, 3,0% Aziatisch, 1,2% zwart, 1,2% anders, 19,6% werd niet gerapporteerd en 53,6% had een score op de Karnofsky Performance Status (KPS) van 100, 45,8% had een KPS-score van 90-80 en 0,6% had een KPS-score van 70-60. De meeste patiënten hadden ten minste 1 voorafgaande operatie voor glioom ondergaan (75%) en 25% had ≥ 2 eerdere operaties ondergaan. Van beide groepen had 95% van de patiënten een R132-mutatie in IDH1 en had 5% een R172-mutatie in IDH2.

De werkzaamheidsresultaten voor PFS zijn samengevat in tabel 4 en figuur 1.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten voor het INDIGO-onderzoek (onderzoek AG881-C-004)

Werkzaamheidsparameter	Voranigo 40 mg per dag (n=168)	Placebo (n=163)
Progressievrije overleving (PFS)		
Aantal voorvallen, n (%)		
Progressieve ziekte	47 (28,0)	88 (54,0)
Overlijden	0	0
Mediane PFS, maanden (95%-BI)^a	27,7 (17,0; n.t.s.)	11,1 (11,0; 13,7)
Hazardratio (95%-BI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-waarde^c	0,000000067	

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; n.t.s. = niet te schatten

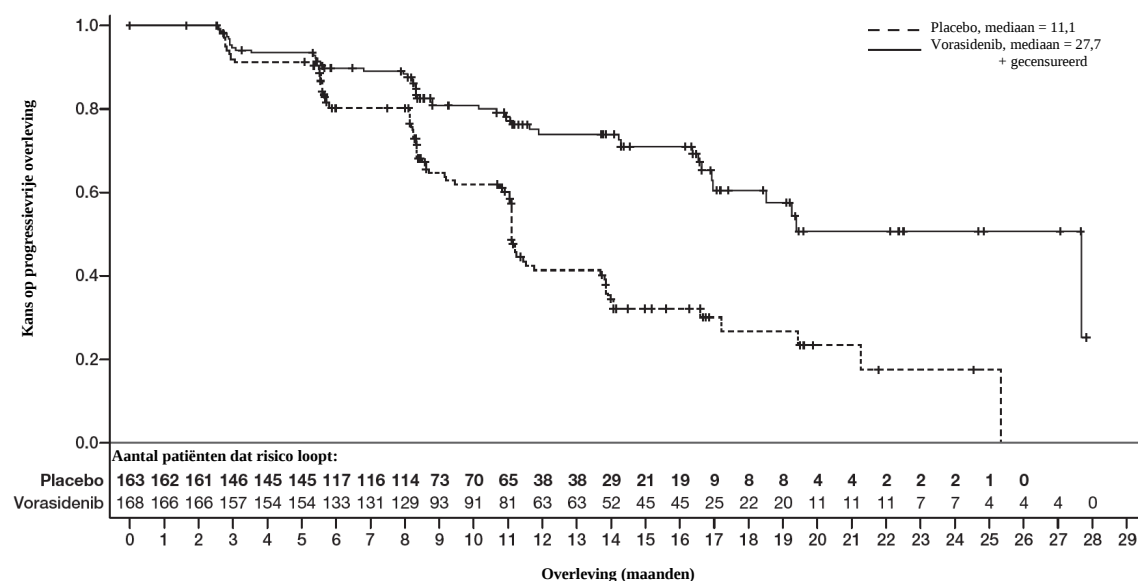
De volledige analyseset omvatte alle patiënten die randomisatie hadden ondergaan.

^a Het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor de mediaan werd berekend met de methode van Brookmeyer en Crowley.

^b Geschat met het proportionele-hazardmodel van Cox, gecorrigeerd naar de volgende stratificatiefactoren: 1p19q-status en tumoromvang bij baseline.

^c Geschat uit eenzijdige gestratificeerde log-ranktoets. De PFS werd getoetst op een eenzijdig α -niveau voor de werkzaamheid van 0,000359, gebaseerd op een bijgewerkte werkzaamheidsgrens overeenkomend met de informatiefraction van 82%.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving volgens beoordeling door de BIRC in het INDIGO-onderzoek



Een bijgewerkte analyse van de PFS die middels BIRC werd geëvalueerd, uitgevoerd bij 96% (N = 158) van de voorvallen, bevestigde het voordeel van vorasidenib in vergelijking met placebo (hazardratio: 0,35 [95%-BI: 0,25; 0,49]). Na 24 maanden was het percentage progressievrije overleving 59% (95%-BI: 48,4; 67,8) in de vorasidenib-groep en 26% (95%-BI: 17,9; 35,3) in de placebogroep. De mediane PFS was niet te schatten (95%-BI: 22,1; n.t.s.) voor de vorasidenib-groep en was 11,4 (95%-BI: 11,1; 13,9) maanden voor de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Adolescenten van 12 tot jonger dan 18 jaar oud

Het gebruik van vorasidenib bij patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar oud met in IDH1 of IDH2 gemuteerd astrocytoma of oligodendroglioma wordt onderbouwd door farmacokinetische gegevens die aantonen dat leeftijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van vorasidenib had (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van vorasidenib is gekarakteriseerd bij patiënten met laaggradig glioma met een IDH1- of IDH2-mutatie en bij gezonde proefpersonen. Het farmacokinetische profiel van vorasidenib is vergelijkbaar tussen patiënten met laaggradig glioma en gezonde proefpersonen.

Absorptie

Na een enkelvoudige orale dosis van 40 mg was de mediane tijd tot C_{max} (T_{max}) voor vorasidenib 2,0 uur, was de geometrisch gemiddelde C_{max} 75,4 ng/ml (CV%: 44) en was de geometrisch gemiddelde AUC 2.860 u·ng/ml (CV%: 56). Bij steady state was de geometrisch gemiddelde C_{max} van vorasidenib 133 ng/ml (CV%: 73) en was de geometrisch gemiddelde AUC 1.988 u·ng/ml (CV%: 95). Bij de meeste patiënten trad binnen 24 uur na toediening van het geneesmiddel een tweede plasmaconcentratiepiek op, maar deze was lager dan de waargenomen C_{max} 2 uur na toediening van de dosis. Hoewel de absolute biologische beschikbaarheid niet rechtstreeks is bepaald, wordt de absorptie van vorasidenib voor de 40 mg filmomhulde tabletten ingeschat als matig hoog tot hoog.

De accumulatieverhoudingen waren ongeveer 3,8 voor C_{max} en 4,4 voor AUC. Steady-state-plasmaniveaus werden na 2 tot 3 weken van eenmaal daagse toediening bereikt.

De gemiddelde C_{max} en AUC van vorasidenib namen respectievelijk met een factor van 3,1 en 1,4 toe wanneer vorasidenib met een vetrijke maaltijd werd toegediend. De toediening van vorasidenib met een vetarme maaltijd leidde tot toenames in de C_{max} en AUC van vorasidenib met een factor van respectievelijk 2,3 en 1,4 (zie rubriek 4.2).

Distributie

Vorasidenib heeft een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 3.930 l (CV%: 40). Het distributievolume van vorasidenib na een enkelvoudige i.v. microdosis van 0,1 mg is 1.110 l. De aan plasma-eiwit gebonden fractie van vorasidenib en AGI-69460 was respectievelijk 97% en 87%. Zowel vorasidenib als AGI-69460 vertonen voorkeur voor binding aan serumalbumine boven alfa-1-zuur glycoproteïne. De bloed-tot-plasmaverhouding van vorasidenib is 0,87, de bloed-tot-plasmaverhouding van AGI-69460 is 1,38 en de hersentumor-tot-plasmaconcentratieverhouding van vorasidenib is 1,6.

Biotransformatie

Vorasidenib wordt hoofdzakelijk door CYP1A2 gemetaboliseerd, met verwaarloosbare tot geringe bijdragen van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5. Niet-CYP-routes kunnen tot 30% van de metabole klaring van vorasidenib via de lever bijdragen.

AGI-69460 is een stroomafwaartse actieve metaboliet van vorasidenib. Na een enkelvoudige orale dosis van 40 mg vorasidenib was de waargenomen T_{max} voor metaboliet AGI-69460 336 uur, was de waargenomen

geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ 3,32 ng/ml (CV%: 55,6) en was de geometrisch gemiddelde AUC_{0-t} 1.172 u·ng/ml (CV%: 61). Bij steady state was de geometrisch gemiddelde $C_{\min,ss}$ van AGI-69460 111 ng/ml (CV%: 58) en was de geometrisch gemiddelde AUC_{0-4} op dag 1 van cyclus 2 190 u·ng/ml (CV%: 90).

Interacties

In vitro heeft vorasidenib een sterk inductie-effect op gevoelige CYP3A4-substraten en een matig sterk inductie-effect op gevoelige CYP2B6- en CYP2C19-substraten (zie rubriek 4.5).

In-vitrogegevens geven aan dat vorasidenib een remmer van BCRP is. Vorasidenib is geen remmer van P-glycoproteïne (P-gp) en de hepatische transporter organisch-aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1. *In vitro* is AGI-69460 een remmer van BCRP en OATP1B3.

Vorasidenib is geen substraat van P-gp, BCR of hepatische transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.

Eliminatie

Ongeveer 89% van de toegediende dosis radioactief vorasidenib, gebruikmakend van een poeder-in-capsuleformulering met een absolute biologische beschikbaarheid van < 34%, werd in 44 dagen teruggevonden, waarvan 85% in feces en 4,5% in urine. Het grootste deel van de toegediende radioactiviteit die in feces werd aangetroffen, was ongewijzigd vorasidenib (55%), terwijl er geen ongewijzigd vorasidenib in urine werd gedetecteerd.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vorasidenib is 238 uur (CV%: 57), de effectieve halfwaardetijd is 63,2 uur (CV%: 75) en de gemiddelde schijnbare klaring is 14,0 l/u (CV%: 56).

Lineariteit/non-lineariteit

Na toediening van Voranigo nemen de $C_{\max}$ en AUC van vorasidenib proportioneel toe tussen 10 en 40 mg.

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten tot 75 jaar werden geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van vorasidenib waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Een nierfunctiestoornis ($eGFR > 40$ ml/min per $1,73\text{ m}^2$) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van vorasidenib. De farmacokinetiek van vorasidenib bij patiënten met $eGFR \leq 40$ ml/min per $1,73\text{ m}^2$ of een nierfunctiestoornis die dialyse vereist, is niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) had geen klinisch significante effecten op de farmacokinetiek van vorasidenib en AGI-69460. Bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis waren er na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg vorasidenib geen klinisch relevante veranderingen in de concentraties totaal of vrij (ongebonden) vorasidenib (er werden vergelijkbare $C_{\max}$ -waarden voor vorasidenib en een toename van 26,0% in de AUC_{0-t} van vorasidenib waargenomen, terwijl er een verlaagde blootstelling aan AGI-69460 werd waargenomen). De farmacokinetiek van vorasidenib en AGI-69460 bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet bekend (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Overige

Op grond van leeftijd (16 tot 75 jaar), ras, etniciteit en lichaamsgewicht (43,5 tot 168 kg) werden geen klinisch significante effecten op de farmacokinetiek van vorasidenib waargenomen. Er werd waargenomen dat vrouwelijke patiënten een 1,6 keer zo hoge blootstelling aan vorasidenib hadden dan mannelijke patiënten.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens tonen aan dat leeftijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van vorasidenib had. De blootstelling aan vorasidenib is naar verwachting vergelijkbaar tussen volwassenen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De voornaamste orgaantoxiciteiten die tijdens toxiciteitsonderzoek bij herhaalde dosering vastgesteld werden, betreffen lever, maag-darmkanaal, huid, nier, skeletspier, voortplantingsorganen en borstklier.

Vorasidenib was niet genotoxisch in de bacteriële omgekeerde-mutatieassay *in vitro* (Ames), in-vitro-assay op humane lymfocytenmicronucleus en in-vivo-assay op rattenbeenmerg-micronucleus. AGI-69460, de voornaamste circulerende metaboliet ervan, was niet genotoxisch in de Ames-test, de in-vitro-assay op humane lymfocytenmicronucleus, de in-vivo-assay op rattenbeenmerg-micronucleus en de Comet-assay.

In het 13-weekse onderzoek bij apen werd bij 8 maal de klinische blootstelling bij primaire necropsie kupffercelhyperplasie waargenomen, die verergerde na een herstelperiode. Daarnaast wezen bevindingen uit toxiciteitsonderzoeken bij ratten op hormoonontregeling. Dergelijke bevindingen kunnen wijzen op mogelijk carcinogeen risico. Er zijn nog geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met vorasidenib.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met vorasidenib. Effecten op voortplantingsorganen werden opgemerkt tijdens toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering na toediening van vorasidenib aan ratten. Schadelijke effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen waren onder meer atrofie van de eierstokken, baarmoeder, baarmoederhals en vagina en variaties in de oestruscyclus. Bij mannetjesratten werden effecten opgemerkt op de epididymis (celresten), zaadblaasjes/prostaat (atrofie) en testes (gewicht, tubulusdegeneratie). Deze bevindingen werden waargenomen bij de laagste geteste dosis van 5 mg/kg per dag in het onderzoek van 13 weken bij ratten, leidend tot een blootstellingsniveau dat 26 keer zo hoog is als de blootstelling van mensen bij een dagelijkse dosis van 50 mg.

Vorasidenib veroorzaakte bij drachtige ratten en konijnen embryofoetale toxiciteit (hogere incidentie van resorptie, vertraagde ossificatie, viscerale misvormingen voor nieren en testes bij ratten). Deze effecten traden op bij doses die hoger waren dan bij patiënten die de therapeutische dagelijkse dosis kregen. De blootstellingsverhoudingen bij de NOAEL voor embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen waren respectievelijk 8,0 tot 28,5 en 1,1 tot 4,9 op dracht dag 6 en 17 voor ratten en 6 en 19 voor konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium

Verkiezelde microkristallijne cellulose (bevat microkristallijne cellulose en colloïdale watervrije silica)

Magnesiumstearaat (E470b)

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulling van tablet

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Lactosemonohydraat

Macrogol (E1521)

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Hypromellose (E464)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles met een moeilijk door kinderen te openen sluiting van polypropyleen (PP) en een warmte-inductieafdichting met een bekleding van polyethyleen (PE), inclusief drie silicagel-droogmiddelen in houders van HDPE. Verpakkingsgrootte van 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Patiënten dienen de informatie te krijgen dat ze het silicagel-droogmiddel in de tablet fles niet mogen inslikken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten
vorasidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Ongebruikte inhoud op de juiste manier weggooien.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1912/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Voranigo 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten
vorasidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Ongebruikte inhoud op de juiste manier weggooien.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1912/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten
vorasidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Ongebruikte inhoud op de juiste manier weggooien.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1912/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Voranigo 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten
vorasidenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Ongebruikte inhoud op de juiste manier weggooien.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1912/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Voranigo 10 mg filmomhulde tabletten Voranigo 40 mg filmomhulde tabletten vorasidenib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Voranigo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Voranigo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Voranigo en hoe werkt het?

Voranigo is een kankergeneesmiddel waar de werkzame stof vorasidenib in zit.

Het wordt gebruikt als behandeling voor soorten kanker in de hersenen die astrocytoom of oligodendroglioom heten. Het middel wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die minstens 40 kg wegen, die als enige behandeling een operatie hebben gehad en die niet direct andere behandelingen zoals bestraling of chemotherapie nodig hebben.

Dit middel wordt alleen gebruikt wanneer de kankercellen veranderingen (mutaties) hebben in de genen die eiwitten aanmaken die IDH1 en IDH2 heten. Voordat de behandeling start, zal de arts een test doen om te controleren of de cellen deze mutatie hebben. De IDH1- en IDH2-eiwitten spelen een belangrijke rol bij het opwekken van energie voor cellen. Als het *IDH1*-gen of *IDH2*-gen gemuteerd is, zijn deze eiwitten veranderd en werken ze niet meer goed. Dit leidt tot veranderingen in de cellen, die kunnen leiden tot het ontstaan van kanker.

De werkzame stof in Voranigo, vorasidenib, blokkeert de ongewone IDH1- en IDH2-eiwitten. Bij patiënten met hersenkankers van het type astrocytoom of oligodendroglioom werken deze eiwitten niet goed. Daardoor wordt er te veel aangemaakt van een stof die 2-hydroxyglutaraat (2-HG) heet. Deze stof speelt een rol bij het proces waardoor normale cellen veranderen in kankercellen. Door deze eiwitten te blokkeren, stopt vorasidenib de ongewone aanmaak van 2-HG. Dat helpt de groei van de kanker te vertragen of stoppen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u nierproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft.

Controle van de werking van de lever

Voranigo kan invloed hebben op hoe goed uw lever werkt. Uw arts zal bloedonderzoek bij u doen om te controleren hoe goed uw lever werkt voordat u met dit middel wordt behandeld, en als dat nodig is tijdens de behandeling. Als het nodig is, kan uw arts uw dosis verlagen, of tijdelijk of blijvend uw behandeling stoppen. Neem direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende mogelijke klachten van leverproblemen krijgt:

- gele kleur van uw huid of van het wit van uw ogen (geelzucht)
- donkere ('theekleurige') plas
- geen zin in eten
- pijn rechtsboven in uw buik
- zwak of heel moe voelen

Zwangerschap en voorbehoedsmiddelen

Dit middel kan tijdens de zwangerschap schadelijk zijn voor de baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens de behandeling en tot minstens 2 maanden nadat de behandeling is gestopt.

Mannen die Voranigo gebruiken, moeten ook effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens de behandeling en tot minstens 2 maanden nadat de behandeling is gestopt, als ze een partner hebben die zwanger kan worden (zie 'Voorbehoedsmiddelen voor vrouwen en mannen').

Kinderen

Geef dit geneesmiddel **niet** aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Voranigo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De reden is dat Voranigo invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en andere geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de werking van Voranigo.

Vertel het uw arts of apotheker vooral als u een van de geneesmiddelen hieronder gebruikt:

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen van Voranigo verhogen door de hoeveelheid Voranigo in het bloed te verhogen:

- **ciprofloxacin** (gebruikt voor de behandeling van infecties door een bacterie)
- **fluvoxamine** (gebruikt voor de behandeling van depressie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Voranigo verminderen door de hoeveelheid Voranigo in het bloed te verminderen:

- **rifampicine** (gebruikt voor de behandeling van tuberculose en sommige andere infecties)
- **fenytoïne** (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)

Voranigo kan de werking van de volgende geneesmiddelen verminderen door de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te verminderen:

- **alfentanil** (gebruikt voor verdoving bij operaties)

- **carbamazepine, fosfenytoïne, fenobarbital, fenytoïne** (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen)
- **ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus** (geneesmiddelen die gebruikt worden na orgaantransplantatie om de reactie van de afweer van uw lichaam onder controle te brengen)
- **fentanyl** (gebruikt bij heftige pijn)
- **pimozide** (gebruikt voor de behandeling van ongewone gedachten en gevoelens)
- **kinidine** (gebruikt voor de behandeling van ongewone hartslag)
- **ibrutinib, ifosfamide, tamoxifen** (gebruikt voor de behandeling van sommige soorten kanker)
- **buspiron** (gebruikt voor de behandeling van ziekten van het zenuwstelsel en/of om angst te verminderen)
- **darunavir, saquinavir, tipranavir** (geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie)
- **midazolam, triazolam** (gebruikt om u te helpen slapen en/of angst te verminderen)
- **amitriptyline, dosuleptine, imipramine, trimipramine** (gebruikt voor de behandeling van depressie)
- **bupropion** (gebruikt om te helpen stoppen met roken)
- **celecoxib** (gebruikt voor de behandeling van artritis)
- **repaglinide** (gebruikt voor de behandeling van suikerziekte)
- **rosuvastatine** (gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen)
- **valproïnezuur** (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- **warfarine** (gebruikt voor de behandeling van bloedpropjes)
- **hormonale voorbehoedsmiddelen** (geneesmiddelen om zwangerschap te voorkomen, zoals de pil). Zie de rubriek 'Voorbehoedsmiddelen voor vrouwen en mannen' hieronder.

De geneesmiddelen hierboven zijn misschien niet de enige die invloed op Voranigo kunnen hebben en andersom. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Voranigo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet uw arts een zwangerschapstest doen voordat u met de behandeling begint.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u tijdens de behandeling met Voranigo zwanger wordt.

Voorbehoedsmiddelen voor vrouwen en mannen

Voranigo mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden of mannen met een partner die zwanger kan worden, moeten effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Voranigo. Dat moet ook voor minstens 2 maanden na de laatste dosis. Voranigo kan ervoor zorgen dat voorbehoedsmiddelen met hormonen (zoals de pil, anticonceptiepleisters of -implantaten) niet goed werken. Als u of uw partner een hormonaal voorbehoedsmiddel gebruikt, moet u ook een barrièremethode gebruiken (zoals condooms of een pessarium) om zwangerschap te voorkomen.

Praat met uw arts of verpleegkundige over de juiste manier om zwangerschap te voorkomen voor u en uw partner.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Voranigo in de moedermelk komt. Geef geen borstvoeding tijdens behandeling met Voranigo en voor minstens 2 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Voranigo kan een invloed hebben op of u een baby kunt krijgen. Overleg met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Voranigo heeft waarschijnlijk geen invloed op hoe goed u kunt rijden of machines kunt gebruiken.

Voranigo bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose (dat in melk en zuivelproducten zit). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Voranigo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren (12 jaar en ouder) is:

- Voor patiënten die minstens 40 kg wegen: neem 1 keer per dag **40 mg (1 tablet van 40 mg)** in.
- Patiënten die minder dan 40 kg wegen, mogen Voranigo niet gebruiken.

Als u sommige bijwerkingen krijgt tijdens het gebruik van Voranigo (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'), kan uw arts uw dosis verlagen, of tijdelijk of blijvend uw behandeling stoppen. Verander niet uw dosis en stop ook niet met Voranigo zonder eerst met uw arts te spreken.

Hoe en wanneer neemt u dit middel in?

- Neem Voranigo 1 keer per dag via de mond in. Probeer het middel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.
- Slik de tablet heel door met een glas water. Breek, plet of kauw de tabletten niet. Misschien krijgt u niet de hele dosis die u nodig heeft als u niet een hele tablet doorslikt.
- Eet minstens 2 uur voor en 1 uur na het innemen van de tablet niets. Als u na uw normale dosis overgeeft, neem dan geen extra dosis in. Neem de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Slik het droogmiddelpakje dat in de fles zit niet in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten inneemt, vertel dit dan direct uw arts, apotheker of verpleegkundige. Het kan zijn dat u dringend medische hulp nodig heeft.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Zorg dat u geen dosis Voranigo overslaat. Bent u een dosis korter dan 6 uur vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem de volgende dosis daarna op het geplande tijdstip in. Bent u een dosis langer dan 6 uur vergeten, sla deze dan over. Neem de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Voranigo tenzij dat van uw arts moet. Het is belangrijk dat u dit middel blijft innemen voor zo lang als uw arts het voorschrijft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Ernstige bijwerkingen

Als u ernstige bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van dit middel en vertel het direct aan uw arts. Uw arts kan uw dosis verlagen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling helemaal stoppen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Te veel leverenzymen, zoals gemeten bij bloedonderzoek (zie rubriek 2, 'Controle van de werking van de lever')

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Een aandoening waarbij het afweersysteem van uw lichaam per ongeluk de lever aanvalt (auto-immuunhepatitis). Dit kan leiden tot leverbeschadiging
- Afsterven van levercellen (levernecrose)
- De lever kan niet meer goed werken (leverfalen)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Verschijnselen en klachten van leverletsel door het geneesmiddel (zie rubriek 2, 'Controle van de werking van de lever')
- Plotselinge leverontsteking (acute hepatitis)

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Buikpijn
- Diarree
- Te weinig bloedplaatjes, delen van het bloed die helpen bij de bloedstolling, zoals gemeten bij bloedonderzoek. Dit kan bloeding en blauwe plekken veroorzaken
- Moe zijn
- Duizelig zijn (licht gevoel in het hoofd)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogd gehalte van bilirubine in het bloed, een geel afbraakproduct van de rode bloedkleurstof (zie rubriek 2, 'Controle van de werking van de lever')
- Te veel suiker in het bloed (hyperglykemie)
- Minder zin in eten
- Te weinig fosfaat in het bloed, zoals gemeten bij bloedonderzoek (hypofosfatemie). Hierdoor kunt u in de war zijn of zwakke spieren krijgen
- Moeite met ademen
- Ziekte waarbij maagzuur in de slokdarm omhoogkomt

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).
- Voranigo 40 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg vorasidenib (als hemicitraat, hemihydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose (E460), croscarmellose natrium, verkieselde microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat (E470b) en natriumlaurylsulfaat (E487)
- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactosemonohydraat en macrogol (E1521)
- Drukinkt: zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en hypromellose (E464)

Zie rubriek 2 “Voranigo bevat lactose” en “Voranigo bevat natrium”.

Hoe ziet Voranigo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

10 mg filmomhulde tabletten

- Witte tot gebroken witte, ronde tabletten, aan 1 kant bedrukt met ‘10’.

40 mg filmomhulde tabletten

- Witte tot gebroken witte, langwerpige tabletten, aan 1 kant bedrukt met ‘40’.

Voranigo is te krijgen in een plastic fles met een sluiting die moeilijk te openen is voor kinderen met 30 filmomhulde tabletten en een 3 droogmiddelhouders. De flessen zijn verpakt in een kartonnen doos. Elke doos heeft 1 fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.