

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter
Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat, tilsvarende 0,60 mg laktose (se pkt. 4.4).

Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder laktosemonohydrat, tilsvarende 2,39 mg laktose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til off-white, runde tabletter med en diameter på 6 mm, merket med «10» på den ene siden.

Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til off-white, avlange tabletter med en lengde på 14,8 mm og en bredde på 6,3 mm, merket med «40» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voranigo som monoterapi er indisert for behandling av hovedsakelig ikke-forsterkende (predominantly non-enhancing) grad 2 astrocytom eller oligodendrogliom med en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutasjon hos voksne og ungdom fra og med 12 år som veier minst 40 kg og som kun har hatt kirurgiske inngrep og ikke har umiddelbart behov for radioterapi eller kjemoterapi (se punkt 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes og overvåkes av en lege med erfaring med bruk av kreftlegemidler.

Før Voranigo tas må pasientene ha bekreftet en isositrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132- eller isositrat dehydrogenase-2 (IDH2) R172-mutasjon ved hjelp av en egnet diagnostisk test. Tilstedeværelsen av en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutasjon skal vurderes av et CE-merket *in vitro*-diagnostikk (IVD) med tilsvarende tiltenkt formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutasjon vurderes med en alternativ validert test.

Dosering

Anbefalt dose av Voranigo hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre, er 40 mg én gang daglig til pasienter som veier minst 40 kg. Ingen doseanbefalinger kan gis til pasienter som veier mindre enn 40 kg, på grunn av manglende kliniske data i denne populasjonen.

Behandlingen skal fortsettes så lenge det observeres klinisk nytte eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Glemt eller forsinket dose

Hvis en dose er glemt eller ikke tatt til vanlig tid, skal den tas så snart som mulig innen 6 timer etter den glemte dosen. Den neste dosen skal tas på vanlig tidspunkt.

Hvis det har gått mer enn 6 timer siden den glemte dosen, skal den hoppes over, og den neste dosen tas på vanlig tidspunkt.

Hvis en dose kastes opp, skal det ikke tas erstatningstabletter. Tablettene skal tas som normalt neste dag.

Forholdsregler før administrasjon og overvåking

Fullstendige blodplattetellinger og blodverdier, inkludert leverenzymer, skal vurderes før oppstart av behandling, hver 2. uke i de første 2 månedene, og deretter én gang månedlig i de første 2 behandlingsårene. Etter dette som klinisk indisert. Enkelte pasienter kan kreve hyppigere og kontinuerlig overvåking (se pkt. 4.4).

Dosejustering ved bivirkninger

Det kan være behov for doseavbrudd eller dosereduksjon basert på individuell sikkerhet og toleranse. Anbefalte nivåer for dosereduksjon er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte nivåer for dosereduksjon

Dosenivå	Dose og doseringsplan	Antall tabletter og styrke på tablett
Startdose	40 mg én gang daglig	Én 40 mg tablett én gang daglig
Første dosereduksjon	20 mg én gang daglig	To 10 mg tabletter én gang daglig
Andre dosereduksjon	10 mg én gang daglig	Én 10 mg tablett én gang daglig

Anbefalte dosejusteringer for Voranigo og håndtering av bivirkninger er gitt i tabell 2.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for Voranigo og håndtering av bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad ^a	Håndtering og dosejusteringer
Levertoksisitet (ALAT- eller ASAT-økning) (se pkt. 4.4)	Grad 1 ALAT- eller ASAT-økning > ULN til 3 x ULN <i>uten</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN	Fortsett med Voranigo med samme dose. Overvåk leverenzymer ukentlig inntil forbedring til < grad 1.
	Grad 2 ALAT eller ASAT > 3 til 5 x ULN <i>uten</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN	<u>Første forekomst:</u> Hold tilbake Voranigo og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline. - Forbedring etter ≤ 28 dager, gjenoppta Voranigo med samme dose. - Forbedring etter > 28 dager, gjenoppta behandlingen med Voranigo med redusert dose (se tabell 1). <u>Tilbakefall:</u> Hold tilbake Voranigo og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline, og gjenoppta behandling med Voranigo med redusert dose (se tabell 1).
	Grad 3 ALAT eller ASAT > 5 til 20 x ULN <i>uten</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN	<u>Første forekomst:</u> Hold tilbake Voranigo og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline. - Forbedring etter ≤ 28 dager, gjenoppta behandling med Voranigo med redusert dose (se tabell 1). - Dersom tilstanden ikke bedres innen ≤ 28 dager, skal behandlingen med Voranigo seponeres permanent. <u>Tilbakefall:</u> Seponer Voranigo permanent og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline.
	Grad 2 eller 3 Enhver ALAT eller ASAT > 3 til 20 x ULN <i>med</i> samtidig total bilirubin > 2 x ULN ved fravær av en klar alternativ forklaring. ^b	Seponer Voranigo permanent og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline.
	Grad 4 Enhver ALAT eller ASAT > 20 x ULN	Seponer Voranigo permanent og overvåk leverenzymer to ganger per uke inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline.
Andre bivirkninger	Grad 3	<u>Første forekomst:</u> Hold tilbake Voranigo inntil forbedring til ≤ grad 1 eller baseline. Gjenoppta behandling med Voranigo med redusert dose (se tabell 1). <u>Tilbakefall:</u> Voranigo må seponeres permanent.
	Grad 4	Voranigo må seponeres permanent.

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ULN = øvre normalgrense

^a Bivirkninger gradert etter National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versjon 5.0.

^b Dersom en alternativ etiologi er identifisert, vurder å gjenoppta Voranigo med redusert dose (se tabell 1) etter bedring til grad 1 eller baseline.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av startdose er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetikken for vorasidenib og metabolitten AGI-69460 er ikke studert hos pasienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² eller nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Vorasidenib skal ikke brukes hos pasienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² eller pasienter som trenger dialyse (se pkt 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen justering av startdose er anbefalt for pasienter med mild eller moderat (Child-Pugh klasse A eller B) nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken for vorasidenib og AGI-69460 er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Vorasidenib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og denne pasientgruppen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen kliniske data hos barn i alderen 12 år til < 18 år (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Voranigo er til oral bruk.

Tabletten skal tas én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Pasienten skal ikke spise mat minst 2 timer før og 1 time etter inntak av Voranigo (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med et glass vann og skal ikke deles, knuses eller tygges, da det ikke finnes data som bekrefter at legemiddelet har samme biotilgjengelighet når det brukes tablettmanipulering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levertoksisitet

Forhøyede leverenzymmer, inkludert alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) > 3 ganger den øvre normalgrensen, med forhøyet total bilirubin > 2 ganger øvre normalgrense har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med vorasidenib (se pkt. 4.8). Det ble observert leversvikt og levernekrose hos én pasient som ble behandlet med vorasidenib, og det ble observert autoimmun hepatitt hos én pasient som ble behandlet med vorasidenib.

Leverenzymmer (inkludert ALAT, ASAT og gammaglutamyltransferase (GGT)) og total bilirubin skal testes før behandlingsstart, hver andre uke de 2 første månedene med behandling og deretter en gang i måneden de første 2 behandlingsårene. Deretter som klinisk indisert. Vurder ukentlig overvåking av ALAT eller ASAT forhøyninger ≤ 3 ganger øvre normalgrense. Hold tilbake, reduser dosen eller seponer behandlingen permanent basert på alvorlighetsgraden av de unormale leverenzymene (se pkt 4.2).

Risiko for karsinogenitet

Resultater fra dyr kan tyde på potensiell risiko for karsinogenitet (spesielt i lever, se pkt. 5.3). Det er foreløpig ikke utført karsinogenitetsstudier, og langsiktige kliniske sikkerhetsdata er utilstrekkelige. Risiko for karsinogenitet hos mennesker kan derfor ikke utelukkes.

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Vorasidenib kan føre til fosterskade når det gis til gravide. Graviditetstesting anbefales hos fertile kvinner før behandlingsstart. Fertile kvinner skal bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter siste dose. Kvinner som planlegger å bli gravide, skal rådes til å søke reproduktiv rådgivning.

Vorasidenib kan redusere konsentrasjonen av hormonelle prevensjonsmidler, og det anbefales derfor samtidig bruk av en barriereprevensjonsmetode både under behandlingen og i minst 2 måneder etter siste dose (se pkt. 4.5 og 4.6).

Mannlige pasienter

Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter siste dose. Menn skal rådes om nedfrysing av spermier før behandlingsstart (se pkt. 4.6).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten og effekten av vorasidenib er ikke etablert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Vorasidenib skal brukes med forsiktighet hos pasienter som allerede har alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og denne pasientgruppen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikk og sikkerhet for vorasidenib er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller ved nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Vorasidenib skal ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktose

Voranigo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på *in vitro*-eksperimenter er vorasidenib en sterk induktor ved aktivering av pregnan X-reseptor (PXR) og kan påvirke plasmaeksponeringen for samtidig administrerte legemidler som metaboliseres eller transporteres av enzymer eller transportører med en ekspresjon som medieres av PXR.

Andre legemidlers virkning på vorasidenib

Sterke CYP1A2-hemmere

Samtidig administrasjon av vorasidenib med sterke CYP1A2-hemmere (fluvoksamin og ciprofloksacin) kan øke plasmakonsentrasjonen av vorasidenib. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-hemmere skal unngås. Vurder i stedet alternative behandlinger som ikke er sterke CYP1A2-hemmere under behandling med vorasidenib.

I en *in vivo*-legemiddelinteraksjonsstudie medførte samtidig administrering av 20 mg vorasidenib med en sterk CYP1A2-hemmer (500 mg ciprofloksacin 2 ganger daglig i 14 dager), en økning i maksimal

vorasidenib-plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) på 29 %, og en økning i areal under tid-konsentrasjonskurven (AUC) for plasma på 153 %.

Moderate CYP1A2-induktorer

Samtidig administrering av vorasidenib med moderate CYP1A2-induktorer (fenytoin og rifampicin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av vorasidenib. Vurder alternative behandlinger som ikke er moderate CYP1A2-induktorer, under behandling med vorasidenib.

Magesyrereduserende midler

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i vorasidenib sin farmakokinetikk ved samtidig administrering av vorasidenib med det magesyrereduserende middelet omeprazol.

Vorasidenib sin effekt på andre legemidler

Cytokrom P450 (CYP)-substrater med smal terapeutisk indeks

Samtidig administrering av vorasidenib med CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (inkludert, men ikke begrenset til, amitriptylin, alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosfenytoin, ifosfamid, imipramin, fenobarbital, fenytoin, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, tamoksifen, trimipramin, valproinsyre og warfarin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene. Samtidig bruk av substrater av disse enzymene med smal terapeutisk indeks skal unngås hos pasienter som tar vorasidenib.

Følsomme substrater av CYP-enzymen uten smal terapeutisk indeks

Samtidig administrasjon av vorasidenib med følsomme substrater av CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4 uten smal terapeutisk indeks (inkludert, men ikke begrenset til, bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, sakinavir, tipranavir og triazolam) kan redusere plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene. Vurder alternative terapier som ikke er følsomme substrater av disse enzymene, under behandling med vorasidenib.

Interaksjoner med transportører

In vitro er vorasidenib en hemmer av brystkreftresistensproteinet (BCRP) (se pkt. 5.2). Det skal utvises forsiktighet hvis vorasidenib administreres med BCRP-substrater (inkludert, men ikke begrenset til, rosuvastatin).

Hormonelle prevensjonsmidler

Vorasidenib kan redusere konsentrasjonen av hormonelle prevensjonsmidler, og det anbefales derfor samtidig bruk av en barriereprevensjonsmetode under behandlingen og i minst 2 måneder etter siste dose (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Graviditetstesting anbefales hos fertile kvinner før behandlingsstart med vorasidenib (se pkt. 4.4).

Fertile kvinner, og menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter siste dose. Siden vorasidenib sin virkning på metabolismen og effektiviteten av systemiske hormonelle prevensjonsmidler ikke er undersøkt, skal det benyttes barriereprevensjonsmetoder som et sekundært prevensjonsmiddel for å unngå graviditet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av vorasidenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryo-føtal utviklingstoksitet (se punkt 5.3).

Vorasidenib skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Kvinner i fertil alder og menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide skal rådføres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om vorasidenib og dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre under behandling og i minst 2 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om mennesker med hensyn til vorasidenib sin effekt på fertilitet. Funn på reproduksjonsorganer ble observert under toksisitetsstudier med gjentatt eksponering på hunn- og hanndyr (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse virkningene er ukjent. Mannlige og kvinnelige pasienter som planlegger å få barn skal rådes til å få reproduktiv rådgivning, og menn bør få rådgivning om nedfrysing av sæd før behandlingen starter (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vorasidenib har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene, inkludert unormale laboratorieverdier, var forhøyet ALAT (59,3%), forhøyet ASAT (45,5%), forhøyet GGT (37,7%), fatigue (36,5 %) og diaré (24,6 %).

De vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 var forhøyet ALAT (9,6 %), forhøyet ASAT (4,2 %) og forhøyet GGT (3,0 %).

Det oppsto alvorlige bivirkninger i form av forhøyet ALAT hos 0,6 % av pasientene som fikk Voranigo.

Permanent seponering av vorasidenib grunnet grad ≥ 3 forhøyet ALAT ble rapportert hos 3,0 % av pasientene.

Doseavbrudd på grunn av bivirkninger oppsto hos 18,6 % av pasientene behandlet med vorasidenib. De vanligste bivirkningene som krevde avbrudd i dosering, var økt ALAT (14,4 %) og økt ASAT (6,0 %).

Dosereduksjon av vorasidenib på grunn av bivirkninger oppsto hos 9,6 % av pasientene. Den vanligste bivirkningen som krevde dosereduksjon, var økt ALAT (7,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter behandlet med vorasidenib, står oppført nedenfor i tabell 3 etter MedDRA organklasser og etter frekvens.

Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppe.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med vorasidenib i INDIGO-studien (studie AG881-C-004) (N = 167)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Redusert antall blodplater ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperglykemi Redusert appetitt Hypofosfatemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré Magesmerter
	Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt alanin aminotransferase ^a Økt aspartat aminotransferase ^a Økt gamma-glutamyl transferase ^a
	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase ^a
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue

^a Unormale laboratorieverdier defineres som ny eller forverret med minst én grad fra baseline, eller hvor baseline er ukjent.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Av 167 pasienter som ble behandlet med vorasidenib i studie AG881-C-004, opplevde 18,6 % forhøyet ALAT > 3 ganger den øvre normalgrensen, og 8,4 % opplevde forhøyet ASAT > 3 ganger den øvre normalgrensen. Blant disse pasientene hadde 1,2 % samtidig forhøyninger i ALAT eller ASAT > 3 ganger øvre normalgrense og total bilirubin > 2 ganger øvre normalgrense. Økte leverenzymmer og bilirubin var forbigående og ble forbedret eller gikk tilbake til normalen med dosejustering eller permanent seponering av legemidlet (se pkt. 4.2 og 4.4). Det ble observert leversvikt og levernekrose hos én pasient som ble behandlet med vorasidenib, og det ble observert autoimmun hepatitt hos én pasient som ble behandlet med vorasidenib (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering vil toksisitet sannsynligvis fremstå som en forverring av bivirkningene tilknyttet vorasidenib (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes nøye og gis riktig støttebehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Det finnes ingen spesifikk motgift for en overdosering av vorasidenib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler
ATC-kode: L01XM04

Virkningsmekanisme

Vorasidenib er en inhibitor som retter seg mot muterte IDH1- og IDH2-enzymmer. Hos pasienter med astrocytom eller oligodendrogliom fører IDH1- og IDH2-mutasjoner til en overproduksjon av den onkogene metabolitten 2-hydroksyglutarat (2-HG), som igjen fører til svekket cellulær differensiering som bidrar til onkogenese. Vorasidenib sin inhibering av IDH1- og IDH2-muterte proteiner hemmer den abnorme produksjonen av 2-HG som fører til differensiering av ondartede celler og en reduksjon i deres proliferasjon. Det er ikke utført prekliniske studier som undersøker vorasidenibs evne til å redusere tumorstørrelse.

Farmakodynamiske effekter

Det ble observert at en daglig behandlingsdose av vorasidenib reduserte 2-HG-tumorkonsentrasjoner hos pasienter med IDH1- eller IDH2-mutert gliom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av vorasidenib ble undersøkt i INDIGO-studien, en dobbeltblindet, randomisert (1:1), placebokontrollert, fase 3-multisenterstudie som omfattet 331 voksne og ungdom ≥ 12 år som veide ≥ 40 kg. For å bli inkludert i studien måtte pasientene ha astrocytom eller oligodendrogliom grad 2, som definert av WHO's 2016-kriterier, med en IDH1 R132-mutasjon eller IDH2 R172-mutasjon, ha gjennomgått operasjon, inkludert biopsi, subtotal reseksjon eller komplett reseksjon, som sin eneste behandling, og ikke ha et umiddelbart behov for kjemoterapi eller strålebehandling, som evaluert av undersøkeren. Pasienter som hadde MR-evaluerbare, målbare, ikke-forsterkende sykdom, som bekreftet av den blindede, uavhengige granskningskomiteen (BIRC), ble inkludert i studien. Pasienter med sentralt bekreftet forsterkende sykdom ble inkludert, så sant forsterkningen var minimal, ikke-nodulær, ikke-målbare og ikke hadde endret seg mellom de to nyeste skanningene. INDIGO-studien ekskluderte pasienter som tidligere hadde mottatt kreftbehandling, inkludert kjemoterapi eller strålebehandling. IDH1- eller IDH2-mutasjonsstatus ble prospektivt fastslått ved hjelp av en Oncomine Dx Target-test.

Pasientene ble randomisert til å motta enten 40 mg vorasidenib oralt én gang daglig eller placebo frem til radiografisk sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter lokal 1p19q-status (kodelesjon eller uten kodelesjon) og tumorens størrelse ved baseline (diameter ≥ 2 cm eller < 2 cm). Pasienter som ble randomisert til placebo, fikk bytte over til å motta vorasidenib etter dokumentert radiografisk sykdomsprogresjon, så sant de ikke hadde umiddelbart behov for kjemoterapi eller strålebehandling, som evaluert av undersøkeren.

Det primære effektmålet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (PFS), som evaluert av en BIRC i henhold til kriterier for modifisert responsvurdering i nevro-onkologi for lavgradig gliom (RANO-LGG) (kun radiografisk progresjon).

Pasientdemografi og sykdomskaraktistikker ble balansert mellom behandlingsarmene. Blant de 168 pasientene randomisert til vorasidenib, var medianalder 41 år (aldersområde: 21 til 71 år), hvor 98,8 % var i alderen 18–64 år. Én enkelt pediatrik pasient som var 16 år gammel, ble randomisert til placebo, og ingen pasienter under 18 ble randomisert til vorasidenib. Hovedandelen av pasientene var menn (60,1 %), 74,4 % var hvite, 3,0 % asiatiske, 1,2 % svarte, 1,2 % annet, 19,6 % urapportert og 53,6 % hadde en Karnofsky Performance Status (KPS)-skår på 100, 45,8 % hadde en a KPS-skår på 90–80, og 0,6 % hadde en KPS-skår på 70–60. De fleste pasientene hadde minst 1 tidligere operasjon for gliom (75 %), og 25 % hadde ≥ 2 tidligere operasjoner. På tvers av begge studiearmene hadde 95 % av pasientene en IDH1 R132-mutasjon, og 5 % hadde en IDH2 R172-mutasjon.

Effekteresultatene for PFS er oppsummert i tabell 4 og figur 1.

Tabell 4: Effekteresultater i INDIGO-studien (studie AG881-C-004)

Effektparameter	Voranigo 40 mg daglig (n = 168)	Placebo (n = 163)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall hendelser, n (%)		
Progressiv sykdom	47 (28,0)	88 (54,0)
Død	0	0
Median PFS, måneder (95 % KI)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Hazard ratio (95 % KI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-verdi^c	0,000000067	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; NE = Ikke estimerbar

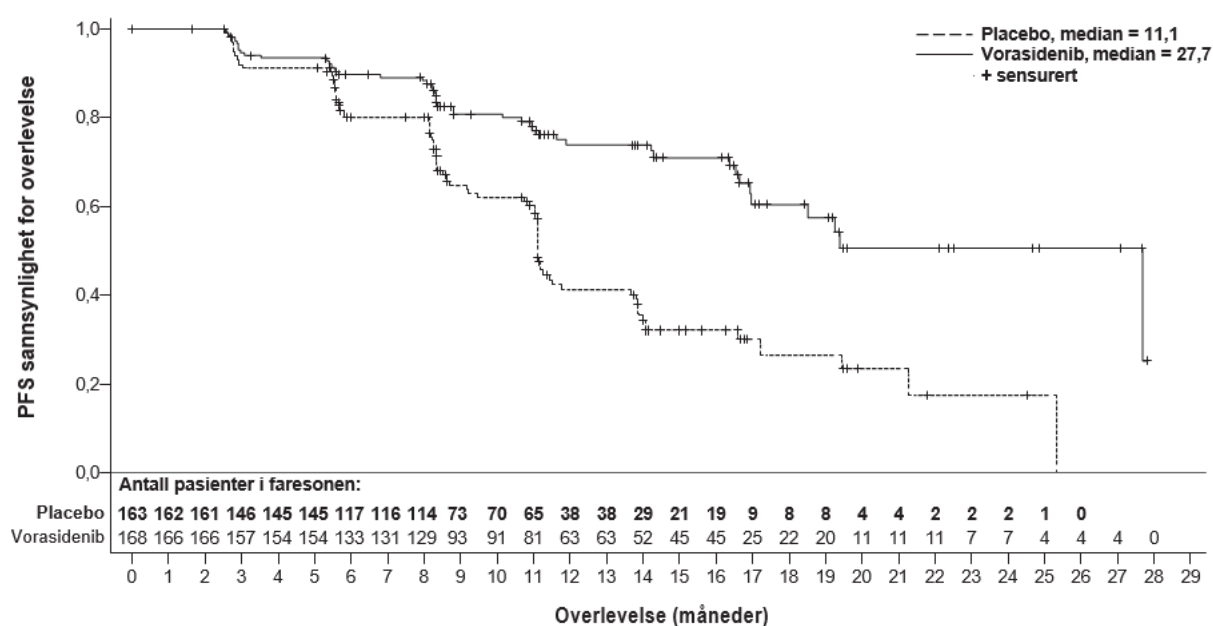
Det fulle analysesettet inkluderte alle pasientene som gjennomgikk randomiseringen.

^a Det 95 % konfidensintervallet for medianen ble beregnet ved hjelp av Brookmeyer og Crowley-metoden.

^b Estimert ved bruk av Cox proporsjonal hazard-modell, justert for følgende stratifiseringsfaktorer: 1p19q-status og tumorstørrelse ved baseline.

^c Estimert basert på en ensidig stratifisert logrank-test. PFS ble testet med en ensidig effekt- α -nivå på 0,000359, basert på en oppdatert effektgrense tilsvarende 82 % informasjonsfraksjon.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse per BIRC-gjennomgang i INDIGO-studien



En oppdatert analyse av BIRC-evaluert PFS, utført på 96 % (N = 158) av hendelser, bekreftet fordelten med vorasidenib sammenlignet med placebo (hazard ratio: 0,35 [95 % KI: 0,25, 0,49]). Etter 24 måneder var progresjonsfri overlevelse 59 % (95 % KI: 48,4, 67,8) i vorasidenib-armen og 26 % (95 % KI: 17,9, 35,3) i placebo-armen. Median PFS var ikke estimerbar (95 % KI: 22,1, NE) for vorasidenib-armen og var 11,4 (95 % KI: 11,1, 13,9) måneder for placebo-armen.

Pediatrik populasjon

Ungdom fra 12 til under 18 år

Bruk av vorasidenib hos pasienter fra 12 til under 18 år med IDH1- eller IDH2-mutert astrocytom eller oligodendrogliom, støttes av farmakokinetiske data som demonstrerer at alder ikke hadde klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til vorasidenib (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vorasidenib har blitt fastslått hos pasienter med lavgradig gliom med en IDH1- eller IDH2-mutasjon og hos friske forsøkspersoner. Den farmakokinetiske profilen til vorasidenib er lik mellom pasienter med lavgradig gliom og friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Etter én enkelt oral dose på 40 mg var median tiden til $C_{\max}$ ($T_{\max}$) for vorasidenib 2,0 timer, geometrisk gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 75,4 ng/ml (CV%: 44), og geometrisk gjennomsnitt AUC var 2 860 t·ng/ml (CV %: 56). Ved steady state var geometrisk gjennomsnittlig $C_{\max}$ for vorasidenib 133 ng/ml (CV %: 73), og geometrisk gjennomsnittlig AUC var 1 988 t·ng/ml (CV %: 95). Hos de fleste pasientene oppsto en ny maksimal plasmakonsentrasjon innen 24 timer etter administrasjon av legemidlet, men var lavere enn observert $C_{\max}$ 2 timer etter dosering. Selv om den absolutte biotilgjengeligheten ikke er direkte bestemt, antas absorpsjonen av vorasidenib å være moderat til høy for 40 mg filmdrasjerte tabletter.

Akkumuleringsratioer var omtrent 3,8 for $C_{\max}$ og 4,4 for AUC. Steady state plasmanivåer ble oppnådd etter 2 til 3 uker med dosering én gang daglig.

Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for vorasidenib økte henholdsvis 3,1 ganger og 1,4 ganger når vorasidenib ble gitt sammen med et fettrikt måltid. Administrering av vorasidenib med et fettfattig måltid førte til økninger i vorasidenib $C_{\max}$ og AUC på henholdsvis 2,3- og 1,4 ganger (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Vorasidenib har et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum på 3 930 liter (CV %: 40). Distribusjonsvolumet for vorasidenib etter én enkelt i.v. mikrodose på 0,1 mg er 1 110 liter. Den bundne plasmaproteinfraksjonen for vorasidenib og AGI-69460 var henholdsvis 97 % og 87 %. Både vorasidenib og AGI-69460 viser preferensiell binding til serumalbumin framfor surt alfa-1-glykoprotein. Ratioen mellom vorasidenib i blod og plasma er 0,87, AGI-69460 i forhold til blod til plasma er 1,38, og konsentrasjonsratioen mellom vorasidenib i hjerne og tumor til plasma er 1,6.

Biotransformasjon

Vorasidenib metaboliseres hovedsakelig av CYP1A2 med ubetydelige til små bidrag fra CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5. Ikke-CYP-veier kan bidra med opptil 30 % av metabolsk lever-clearance av vorasidenib.

AGI-69460 er en nedstrøms aktiv metabolitt av vorasidenib. Etter én enkelt oral dose på 40 mg vorasidenib var observert $T_{\max}$ for metabolitten AGI-69460 336 timer, observert geometrisk gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 3,32 ng/ml (CV %: 55,6), og geometrisk gjennomsnittlig for AUC_{0-t} var 1 172 t·ng/ml (CV %: 61). Ved steady state var geometrisk gjennomsnittlig AGI-69460 $C_{\min,ss}$ 111 ng/ml (CV %: 58) og geometrisk gjennomsnittlig AUC_{0-4} ved syklus 2 dag 1 var 190 t·ng/ml (CV %: 90).

Interaksjoner

In vitro har vorasidenib en kraftig induksjonseffekt på følsomme CYP3A4-substrater og en moderat induksjonseffekt på følsomme CYP2B6- og CYP2C19-substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-data indikerer at vorasidenib har en hemmende effekt på BCRP. Vorasidenib hemmer ikke P-glykoprotein (P-gp) og den hepatiske transportøren organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1. *In vitro* er AGI-69460 en hemmer av BCRP og OATP1B3.

Vorasidenib er ikke et substrat av P-gp, BCRP eller de hepatiske transportørene OATP1B1 og OATP1B3.

Eliminasjon

Omtrent 89 % av den administrerte radioaktive dosen av vorasidenib, ved bruk av en pulver-i-kapsel-formulering med en absolutt biotilgjengelighet på < 34 %, ble gjenfunnet i løpet av 44 dager, med 85 % i avføringen og 4,5 % i urin. Det meste av den administrerte radioaktiviteten som ble gjenfunnet i avføringen, var uendret vorasidenib (55 %), mens det ikke ble påvist noen uendret vorasidenib i urinen.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for vorasidenib er 238 timer (CV %: 57), effektiv halveringstid er 63,2 timer (CV %: 75) og gjennomsnittlig tilsynelatende clearance er 14,0 l/t (CV %: 56).

Linearitet/ikke-linearitet

Etter administrering av Voranigo, øker $C_{\max}$ og AUC for vorasidenib på proporsjonalt mellom 10 og 40 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det ble ikke observert klinisk betydningsfulle effekter på farmakokinetikken til vorasidenib hos eldre pasienter opptil 75 år (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til vorasidenib. Farmakokinetikken til vorasidenib hos pasienter med $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m² eller med nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse, er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) hadde ingen klinisk signifikante effekter på farmakokinetikken til vorasidenib og AGI-69460. Det var ingen klinisk relevante endringer i totale eller frie (ubundne) vorasidenibkonsentrasjoner (det ble observert lignende vorasidenib $C_{\max}$ -verdier og en økning på 26,0 % i vorasidenib AUC_{0-t} , mens det ble observert redusert AGI-69460-eksponering) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon etter én enkelt oral dose med 20 mg vorasidenib. Farmakokinetikken til vorasidenib og AGI-69460 hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) er ukjent (se pkt. 4.2 og 4.4).

Annet

Det ble ikke observert klinisk signifikante effekter på farmakokinetikken til vorasidenib basert på alder (16 til 75 år), rase, etnisitet og kroppsvekt (43,5 til 168 kg). Det ble observert en 1,6-ganger høyere eksponering overfor vorasidenib hos kvinnelige pasienter enn hos mannlige.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data viste at alder ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til vorasidenib. Eksponeringen overfor vorasidenib forventes å være lik mellom voksne pasienter og ungdom som er 12 år eller eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De viktigste måltoksisitetene som ble identifisert i toksisitetsstudier med gjentatte doser, omhandler lever, mage-tarmkanalen, huden, nyrene, skjelettmuskulaturen, reproduksjonsorganer og brystkjertler.

Vorasidenib var ikke gentoksisk i *in vitro*-analysen av bakteriell revers mutasjon (Ames), i human lymfocytt mikronukleus *in vitro*-analysen og rotte-benmarg mikronukleus analysen *in vivo*. AGI-

69460, dets viktigste sirkulerende metabolitt, var ikke gentoksisk i Ames-analysen, i human lymfocyt mikronukleus *in vitro*-analysen, rotte-benmarg mikronukleus-analysen *in vivo* og Comet-analysen.

I en 13-ukers studie med aper ved 8 ganger den kliniske eksponeringen ble det observert Kupffer-cellehyperplasi ved primær nekropsi, og dette ble forverret etter restitusjonsperioden. I tillegg antydde funn fra toksisitetstudier på rotter hormonelle forstyrrelser. Slike funn kan tyde på potensiell karsinogen risiko. Det er ennå ikke utført karsinogenitetsstudier med vorasidenib.

Det er ikke utført dyrefertilitetsstudier med vorasidenib. Det ble observert effekter på reproduksjonsorganer under toksisitetstudier med gjentatt dosering etter administrering av vorasidenib hos rotter. Bivirkninger på kvinnelige reproduktive organer inkluderte atrofi av eggstokkene, livmoren, livmorhalsen og vagina, samt variasjoner i brunstsyklus. Hos hannrotter ble det sett virkninger på epididymis (cellulært debris), sædblære/prostata (atrofi) og testikler (vekt, tubulær degenerasjon). Disse funnene ble observert ved den laveste testede dosen på 5 mg/kg/dag (i den 13-ukers studien på rotter), noe som resulterte i et eksponeringsnivå som er 26 ganger høyere enn menneskelig eksponering ved en daglig dose på 50 mg.

Vorasidenib forårsaket embryo-føtal toksisitet hos drektige rotter og kaniner (høyere forekomst av resorpsjoner, forsinket ossifikasjon, viscerale misdannelser på nyre og testikler hos rotter). Disse effektene oppsto ved doser som var høyere enn den terapeutiske daglige dosen for pasienter. Eksponeringsratioene ved NOAEL for embryo-føtal utvikling hos rotter og kaniner var henholdsvis 8,0 til 28,5 og 1,1 til 4,9 på drektighetsdag 6 og 17 for rotter og 6 og 19 for kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Krysskarmellosenatrium

Silisifert mikrokrystallinsk cellulose (inneholder mikrokrystallinsk cellulose og vannfri kolloidal silika)

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Laktosemonohydrat

Makrogol (E1521)

Trykkfarge

Sort jernoksid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Hypromellose (E464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit HDPE-flaske med en barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP) og en induksjonsvarmeforsegling belagt med polyetylen (PE). Flaskens innhold inkluderer tre silikagel-tørkemidler i HDPE-beholdere. Pakningsstørrelse på 30 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Pasienter skal gis beskjed om å ikke svelge silikagel-tørkemidlene som befinner seg i tablettbeholderen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7 av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency),
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter
vorasidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast ubrukt legemiddel på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1912/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Voranigo 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter
vorasidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast ubrukt legemiddel på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1912/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter
vorasidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast ubrukt legemiddel på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1912/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Voranigo 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter
vorasidenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemiddelet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Kast ubrukt legemiddel på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Les Laboratoires Servier

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1912/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Voranigo 10 mg filmdrasjerte tabletter

Voranigo 40 mg filmdrasjerte tabletter

vorasidenib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Voranigo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Voranigo
3. Hvordan du bruker Voranigo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Voranigo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Voranigo er og hva det brukes mot

Hva Voranigo er og hvordan det virker

Voranigo er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet vorasidenib.

Det brukes til behandling av hjernekreft som kalles astrocytom eller oligodendrogliom hos voksne og ungdom fra 12 års alder og eldre som veier minst 40 kg, som har hatt kirurgi som eneste behandling og som ikke trenger annen behandling som strålebehandling eller kjemoterapi umiddelbart.

Dette legemidlet brukes bare når kreftcellene har endringer i genene (mutasjoner) som lager proteinene som er kjent som IDH1 og IDH2. Legen vil ta en test for å sjekke om cellene har denne mutasjonen før behandlingen starter. IDH1- og IDH2-proteinene spiller en viktig rolle når det gjelder å lage energi til celler, og når *IDH1*-genet eller *IDH2*-genet er mutert, er disse proteinene endret og fungerer ikke som de skal. Dette fører til endringer i cellene, som kan føre til utvikling av kreft.

Virkestoffet i Voranigo, vorasidenib, blokkerer de unormale IDH1- og IDH2-proteinene. Hos pasienter med astrocytom- eller oligodendrogliom-hjernekreft virker ikke disse proteinene som de skal, noe som fører til overproduksjon av et stoff kalt 2-hydroksyglutarat (2-HG) som spiller en rolle i prosessen med at normale celler blir til kreftceller. Ved å blokkere disse proteinene stopper vorasidenib den unormale produksjonen av 2-HG, noe som bidrar til å forsinke eller stoppe veksten av kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Voranigo

Bruk ikke Voranigo

- dersom du er allergisk overfor vorasidenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Voranigo dersom:

- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer

Overvåking av leverfunksjon

Voranigo kan påvirke leverfunksjonen din. Legen din vil ta blodprøver for å kontrollere hvor godt leveren din fungerer før du behandles med Voranigo og etter behov under behandlingen. Om nødvendig kan legen redusere dosen din eller midlertidig eller permanent stoppe behandlingen. Gi straks beskjed til lege, apotek eller sykepleier dersom du utvikler noen av følgende tegn og symptomer på leverproblemer:

- gulfarging av huden eller den hvite delen av øynene (gulsott)
- mørk, "te-farget" urin
- nedsatt matlyst
- smerter i øvre høyre del av magen
- svakhetsfølelse eller kraftig tretthet

Graviditet og prevensjon

Dette legemidlet kan forårsake skade på barnet under graviditet. Kvinner som kan bli gravide, skal bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Menn som bruker Voranigo, bør også bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet, dersom de har en partner som kan bli gravid (se «Prevensjon for kvinner og menn»).

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år. Det er ikke undersøkt for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Voranigo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Voranigo kan påvirke måten noen andre legemidler virker på, og noen andre legemidler kan påvirke måten Voranigo virker på.

Det er spesielt viktig at du forteller legen din eller apoteket dersom du bruker noen av følgende legemidler som er oppført nedenfor.

Følgende legemidler kan øke risikoen for bivirkninger av Voranigo ved å øke mengden av Voranigo i blodet:

- **ciprofloksacin** (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- **fluvoksamin** (brukes til å behandle depresjon)

Følgende legemidler kan redusere effekten av Voranigo ved å redusere mengden av Voranigo i blodet:

- **rifampicin** (brukes til å behandle tuberkulose eller visse andre infeksjoner)
- **fenytoin** (brukes til å behandle epilepsi)

Voranigo kan redusere effekten av følgende legemidler ved å redusere mengden av disse legemidlene i blodet:

- **alfentanil** (brukes som anestesi ved operasjoner)
- **karbamazepin, fosfenytoin, fenobarbital, fenytoin** (brukes til å behandle krampeanfall)

- **ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus** (legemidler som brukes etter organtransplantasjoner for å kontrollere kroppens immunrespons)
- **fentanyl** (brukes ved kraftige smerter)
- **pimozid** (brukes til å behandle unormale tanker og følelser)
- **kinidin** (brukes til å behandle unormal hjerterytme)
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoksifen** (brukes til å behandle visse typer kreft)
- **buspiron** (brukes til å behandle nevrologiske sykdommer og/eller til angstlindring)
- **darunavir, saquinavir, tipranavir** (legemidler som brukes til å behandle HIV-infeksjon)
- **midazolam, triazolam** (brukes for å hjelpe deg med å sove og/eller lindre angst)
- **amitriptylin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (brukes til å behandle depresjon)
- **bupropion** (brukes som hjelpemiddel for røykeavvenning)
- **celecoxib** (brukes til å behandle leddgikt)
- **repaglinid** (brukes til å behandle diabetes)
- **rosuvastatin** (brukes for å senke blodkolesterol)
- **valproinsyre** (brukes til å behandle epilepsi)
- **warfarin** (brukes til å behandle blodpropper)
- **hormonelle prevensjonsmidler** (legemidler som brukes til å forhindre graviditet, som for eksempel p-piller). Se avsnittet «Prevensjon for kvinner og menn» nedenfor.

Legemidlene som står oppført her, er kanskje ikke de eneste som kan interagere med Voranigo. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Voranigo skal ikke brukes under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet. Hvis du er en kvinne i fertil alder, skal legen din utføre en graviditetstest før du starter behandlingen.

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ta straks kontakt med lege eller sykepleier dersom du blir gravid mens du går på Voranigo.

Prevensjon for kvinner og menn

Voranigo skal ikke brukes under graviditet, ettersom dette kan skade det ufødte barnet. Kvinner i fertil alder eller menn med partnere som kan bli gravide, skal bruke effektive prevensjonsmidler for å unngå graviditet under behandlingen med Voranigo og i minst 2 måneder etter den siste dosen. Voranigo kan gjøre at hormonelle prevensjonsmidler (som p-piller, p-plaster eller implantat) ikke fungerer som de skal. Hvis du eller partneren din tar hormonelle prevensjonsmidler, må du også bruke en barrieremetode (som kondomer eller pessar) for å unngå graviditet.

Snakk med lege eller sykepleier om hva som er riktige prevensjonsmidler for deg og partneren din.

Amming

Det er ikke kjent om Voranigo kan gå over i morsmelken. Du skal ikke amme mens du tar Voranigo og i minst 2 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Voranigo kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med legen din før du bruker det.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Voranigo vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Voranigo inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (som finnes i melk og meieriprodukter). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Voranigo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Voranigo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom (fra 12-års alder) er:

- For pasienter som veier minst 40 kg, tas **40 mg (én 40 mg tablett)** én gang daglig.
- Pasienter som veier mindre enn 40 kg, bør ikke ta Voranigo.

Hvis du får visse bivirkninger mens du tar Voranigo (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), vil legen kanskje redusere dosen din eller be deg slutte å ta medisinen enten midlertidig eller permanent. Ikke endre på dosen din eller slutt å ta Voranigo uten å snakke med legen din først.

Hvordan og når du bruker Voranigo

- Voranigo tas gjennom munnen én gang daglig. Du bør prøve å ta legemidlet til samme tid hver dag.
- Svelg tablettene hel sammen med et glass vann. Ikke del, knus eller tygg tablettene. Det kan hende du ikke får i deg hele dosen med mindre du svelger en hel tablett.
- Ikke spis mat i minst 2 timer før og 1 time etter at du har tatt tablettene.
- Hvis du kaster opp etter å ha tatt din vanlige dose, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen til vanlig tid.

Ikke svelg beholderen med tørkemiddel som befinner seg i flasken.

Dersom du tar for mye av Voranigo

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter, gir du beskjed til lege, apotek eller sykepleier øyeblikkelig. Det kan hende at du trenger medisinsk overvåkning.

Dersom du har glemt å ta Voranigo

Det er viktig å ikke glemme en dose av Voranigo. Hvis det er under 6 timer siden du skulle ha tatt dosen, tar du den så snart du husker det, og tar så neste dose til normal tid. Hvis det er gått mer enn 6 timer siden den manglende dosen, hopper du over den dosen og tar den neste dosen til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Voranigo

Ikke stopp bruken av Voranigo med mindre legen din gir deg råd om det. Det er viktig å ta Voranigo hver dag så lenge legen din foreskriver det til deg.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger

Hvis du opplever alvorlige bivirkninger, skal du slutte å ta legemidlet og gi beskjed til legen din med en gang. Legen din vil kanskje senke dosen din, ta en pause i behandlingen eller avslutte behandlingen helt.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Økt mengde leverenzymmer målt i blodprøver (se avsnittet «Overvåking av leverfunksjon»)

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Buksmerter (magesmerter)
- Diaré
- Redusert mengde blodplater, komponenter som hjelper blodet å koagulere, målt i blodprøver. Dette kan forårsake blødning og blåmerker
- Tretthet
- Svimmelhet (ørhet)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Forhøyede blodsukkernivåer (hyperglykemi)
- Nedsatt matlyst
- Lave fosfatnivåer i blodet målt i blodprøver (hypofosfatemi). Dette kan forårsake forvirring eller muskelsvakhet
- Pustevansker
- Sykdom der magesyre stiger opp i spiserøret

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Voranigo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Voranigo

Virkestoffet er vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).
- Voranigo 40 mg: Hver filmdrasjert tablett inneholder 40 mg vorasidenib (som hemisitrathemihydrat).

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose (E 460), krysskarmellosenatrium, silisifisert mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat (E 470b) og natriumlaurylsulfat (E 487)
- Filmdrasjering: hypromellose, titanoksid (E 171), laktosemonohydrat og makrogol (E 1521)
- Trykkfarge: sort jernoksid (E 172), propylenglykol (E 1520) og hypromellose (E 464)

Se avsnitt 2 «Voranigo inneholder laktose» og «Voranigo inneholder natrium».

Hvordan Voranigo ser ut og innholdet i pakningen

10 mg filmdrasjerte tabletter

- Hvite til off-white, runde tabletter merket med «10» på den ene siden.

40 mg filmdrasjerte tabletter

- Hvite til off-white, avlange tabletter merket med «40» på den ene siden.

Voranigo er tilgjengelig i en plastflaske med barnesikret lukkeanordning, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og 3 tørkemiddelbeholdere. Flaskene er pakket inn i en pappeske. Hver eske inneholder 1 flaske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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)9 279 80 80

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU-/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).