

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje laktozo monohidrat v količini, ki ustreza 0,60 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje laktozo monohidrat v količini, ki ustreza 2,39 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, okrogle tablete s premerom 6 mm, z vtisnjeno oznako 10 na eni strani.

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, podolgovate tablete dolžine 14,8 mm in širine 6,3 mm, z vtisnjeno oznako 40 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Voranigo je v monoterapiji indicirano za zdravljenje 2. stopnje astrocitoma ali oligodendroglioma, ki pretežno ne kopiči kontrasta, z mutacijo IDH1 R132 ali IDH2 R172 pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starejših od 12 let in težkih najmanj 40 kg, ki so imeli le kirurški poseg in nimajo takojšnje potrebe po radioterapiji ali kemoterapiji (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Voranigo mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka.

Bolniki morajo imeti pred začetkom jemanja zdravila Voranigo z ustreznim diagnostičnim testom potrjeno mutacijo izocitrat dehidrogenaze-1 (IDH1) R132 ali izocitrat dehidrogenaze-2 (IDH2) R172. Prisotnost mutacije IDH1 R132 ali IDH2 R172 mora biti ocenjena z *in vitro* diagnostikom (IVD) z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, mora biti prisotnost mutacije IDH1 R132 ali IDH2 R172 ocenjena z alternativnim validiranim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Voranigo pri odraslih in mladostnikih, starih 12 ali več let, je 40 mg enkrat na dan za bolnike, ki tehtajo 40 kg ali več. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 40 kg, ni mogoče dati priporočil za odmerjanje zdravila zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov.

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni oziroma dokler bolnik prenaša zdravljenje.

Izpuščeni ali zakasneni odmerki

Če je odmerek izpuščen ali ga bolnik ne vzame ob običajnem času, mora tablete vzeti, takoj ko je mogoče, v roku 6 ur po izpuščenem odmerku. Naslednji odmerek mora vzeti ob redno predvidenem času.

Če je odmerek izpuščen za več kot 6 ur, ga je treba izpustiti in naslednjega vzeti ob redno predvidenem času.

Če bolnik odmerek izbruha, ne sme vzeti nadomestnih tablet. Tablete mora vzeti kot običajno naslednji dan.

Previdnostni ukrepi pred uvedbo zdravila in spremljanje

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Voranigo, vsaka dva tedna prva dva meseca zdravljenja, nato enkrat mesečno prvi dve leti zdravljenja in nato, kot je klinično indicirano, je treba oceniti celotno krvno sliko in biokemijske izvide krvi, vključno z jetrnimi encimi. Nekateri bolniki bodo morda potrebovali pogostejše in stalno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditve odmerka za obvladovanje neželenih učinkov

Morda bo potrebna prekinitev odmerjanja ali zmanjšanje odmerka glede na individualno varnost in prenašanje zdravljenja. Priporočene stopnje zmanjšanja odmerka so navedene v Preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene stopnje zmanjšanja odmerka

Stopnja odmerka	Odmerek in interval odmerjanja	Število in jakost tablet
Začetni odmerek	40 mg enkrat na dan	ena 40 mg tableta enkrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	20 mg enkrat na dan	dve 10 mg tableti enkrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	10 mg enkrat na dan	ena 10 mg tableta enkrat na dan

Priporočene spremembe odmerka zdravila Voranigo in obvladovanje neželenih učinkov so navedeni v Preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerka zdravila Voranigo in obvladovanje neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost ^a	Obvladovanje in spremembe odmerka
Hepatotoksičnost (povečanje vrednosti ALT ali AST) (glejte poglavje 4.4)	1. stopnja povečanje vrednosti ALT ali AST > ULN do 3x ULN <i>brez</i> sočasnega povečanja celokupnega bilirubina > 2x ULN	Nadaljujte zdravljenje s trenutnim odmerkom zdravila Voranigo. Tedensko spremljajte jetrne encime do okrevanja do < 1. stopnje.
	2. stopnja ALT ali AST > 3 do 5x ULN <i>brez</i> sočasnega celokupnega bilirubina > 2x ULN	<u>Prvi pojav:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in spremljajte jetrne encime dvakrat tedensko do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti. - Okrevanje v ≤ 28 dneh, nadaljujte zdravljenje z zdravilom Voranigo v enakem odmerku. - Okrevanje v > 28 dneh, nadaljujte zdravljenje z zdravilom Voranigo z zmanjšanim odmerkom (glejte Preglednico 1). <u>Ponovitev:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in spremljajte jetrne encime dvakrat tedensko do okrevanja do ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti in nadaljujte zdravljenje z zmanjšanim odmerkom (glejte Preglednico 1).
	3. stopnja ALT ali AST > 5 do 20x ULN <i>brez</i> sočasnega celokupnega bilirubina > 2x ULN	<u>Prvi pojav:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in spremljajte jetrne encime dvakrat tedensko do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti. - Okrevanje v ≤ 28 dneh, nadaljujte zdravljenje z zdravilom Voranigo z zmanjšanim odmerkom (glejte Preglednico 1). - Če ni okrevanja v ≤ 28 dneh, trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo. <u>Ponovitev:</u> Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in dvakrat tedensko spremljajte jetrne encime do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.
	2. ali 3. stopnja katerikoli ALT ali AST > 3 do 20x ULN <i>s</i> sočasnim povečanjem bilirubina > 2x ULN v odsotnosti jasne alternativne razlage. ^b	Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in dvakrat tedensko spremljajte jetrne encime do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.

Neželeni učinek	Resnost ^a	Obvladovanje in spremembe odmerka
	4. stopnja katerikoli ALT ali AST > 20x ULN	Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo in dvakrat tedensko spremljajte jetrne encime do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.
Drugi neželeni učinki	3. stopnja	<u>Prvi pojav:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo do okrevanja ≤ 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti. Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Voranigo z zmanjšanim odmerkom (glejte Preglednico 1). <u>Ponovitev:</u> Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo.
	4. stopnja	Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Voranigo.

Okrajšave: ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza, ULN = zgornja meja normale (*Upper limit of normal*).

^a Neželeni učinki, ocenjeno po NCI CTCAE = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, različica 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

^b Če je ugotovljena alternativna etiologija, razmislite o ponovnem začetku jemanja zdravila Voranigo v zmanjšanem odmerku (glejte Preglednico 1) po okrevanju do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Prilagoditev začetnega odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro (ocena glomerulne filtracije [oGF] > 40 ml/min/1,73 m²) ni priporočljiva. Farmakokinetike vorasideniba in presnovka AGI-69460 niso preučevali pri bolnikih z oGF ≤ 40 ml/min/1,73 m² ali pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo. Vorasidenib se ne sme uporabljati pri bolnikih z oGF ≤ 40 ml/min/1,73 m² ali pri bolnikih, ki potrebujejo dializo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Prilagoditev začetnega odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro ni priporočljiva (Child-Pugh razred A ali B). Farmakokinetike vorasideniba in AGI-69460 niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Vorasidenib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, to populacijo bolnikov je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Klinični podatki pri otrocih, starih od 12 do 18 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Voranigo je za peroralno uporabo.

Tablete se jemljejo enkrat na dan vsak dan ob približno istem času. Bolniki 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet ne smejo uživati hrane (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Tablet se ne sme deliti, zdrobiti ali žvečiti, saj podatkov, ki bi potrdili podobno biorazpoložljivost učinkovine pri spremenjenih tabletah, ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hepatotoksičnost

Pri zdravljenju z vorasidenibom v osrednjem kliničnem preskušanju ali v obdobju trženja so pri bolnikih poročali o hepatotoksičnosti, povzročeni z zdravili, vključno z resnimi primeri odpovedi jeter, jetrne nekroze in akutnega hepatitisa (glejte poglavje 4.8).

Jetrne encime (vključno z ALT, AST in gama glutamil transferazo (GGT)) in celokupni bilirubin je treba spremljati pred uvedbo zdravljenja, vsaka dva tedna v prvih dveh mesecih zdravljenja, nato enkrat mesečno prvi dve leti zdravljenja in nato, kot je klinično indicirano. Razmislite o tedenskem spremljanju zvišanih vrednosti ALT ali $AST \leq 3$ -kratno ULN. Prekinite zdravljenje, zmanjšajte odmerek ali trajno prekinite zdravljenje glede na resnost motenj jetrnih encimov (glejte poglavje 4.2).

Tveganje za rakotvornost

Ugotovitve testiranja na živalih lahko kažejo na potencialno rakotvorno tveganje (predvsem v jetrih, glejte poglavje 5.3). Študije rakotvornosti še niso bile izvedene, dolgoročni klinični podatki o varnosti pa so nezadostni, zato tveganja za rakotvornost pri ljudeh ne moremo izključiti.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Vorasidenib lahko škodi plodu, če ga dajemo nosečnici. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženskam, ki nameravajo zanositi, je treba svetovati, naj poiščejo reproduktivno svetovanje.

Vorasidenib lahko zmanjša sistemske koncentracije hormonskih kontraceptivov, zato je med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku priporočljiva sočasna uporaba pregradne kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Moški bolniki

Moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški naj se pred zdravljenjem posvetujejo o kriokonzervaciji sperme (glejte poglavje 4.6).

Jetрна okvara

Varnost in učinkovitost vorasideniba nista bili ugotovljeni pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Vorasidenib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z že obstoječo hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C), to populacijo bolnikov je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Farmakokinetike in varnosti vorasideniba niso preučevali pri bolnikih z ledvično okvaro z oGF ≤ 40 ml/min/1,73 m² ali pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo. Vorasidenib se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Laktoza

Zdravilo Voranigo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze se morajo izogibati temu zdravilu.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi *in vitro* eksperimentov je vorasidenib močan induktor, saj aktivira pregnanski X receptor (PXR) in lahko vpliva na plazemsko izpostavljenost sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ali prenašajo encimi ali prenašalci, katerih izražanje je posredovano s PXR.

Vpliv drugih zdravil na vorasidenib

Močni zaviralci encima CYP1A2

Sočasna uporaba vorasideniba z močnimi zaviralci encima CYP1A2 (fluvoksamin in ciprofloksacin) lahko poveča koncentracijo vorasideniba v plazmi. Med zdravljenjem z vorasidenibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev encima CYP1A2 in razmisliti o alternativnih zdravljenjih z zdravili, ki niso močni zaviralci tega encima.

V *in vivo* študiji medsebojnega delovanja zdravil je sočasna uporaba 20 mg vorasideniba z močnim zaviralcem encima CYP1A2 (500 mg ciprofloksacina dvakrat na dan dva tedna) povečala maksimalno plazemsko koncentracijo vorasideniba (C_{max}) za 29 % in površino pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC), za 153 %.

Zmerni induktorji encima CYP1A2

Sočasna uporaba vorasideniba z zmernimi induktorji encima CYP1A2 (fenitoin in rifampicin) lahko zmanjša plazemske koncentracije vorasideniba. Med zdravljenjem z vorasidenibom je treba razmisliti o alternativnih zdravljenjih z zdravili, ki niso zmerni induktorji encima CYP1A2.

Zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline

Po sočasni uporabi vorasideniba in učinkovine za zaviranje izločanja želodčne kisline omeprazola niso opazili klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki vorasideniba.

Vpliv vorasideniba na druga zdravila

Substrati citokroma P450 (CYP) z ozkim terapevtskim indeksom

Sočasna uporaba vorasideniba s substrati encimov CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (vključno z, vendar ne omejeno na amitriptilin, alfentanil, ciklosporin, dosulepin, everolimus, fenitoin, fenobarbital, fentanil, fosfenitoin, ifosfamid, imipramin, karbamazepin, kinidin, pimoziid, sirolimus, takrolimus, tamoksifen, trimipramin, valprojska kislina in varfarin) lahko zmanjša plazemske koncentracije teh učinkovin. Sočasni uporabi substratov teh encimov z ozkim terapevtskim indeksom z vorasidenibom se je treba izogibati.

Občutljivi substrati encimov CYP brez ozkega terapevtskega indeksa

Sočasna uporaba vorasideniba in občutljivih substratov encimov CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4 brez ozkega terapevtskega indeksa (vključno z, vendar ne omejeno na bupropion, buspiron, celekoksib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, sakvinavir, tipranavir in

triazolam) lahko zmanjša plazemske koncentracije teh učinkovin. Med zdravljenjem z vorasidenibom je treba razmisliti o alternativnih zdravljenjih z zdravili, ki niso občutljivi substrati encima CYP3A4.

Medsebojno delovanje s prenašalci

Vorasidenib *in vitro* zavira prenašalec BCRP (BCRP – breast cancer resistance protein) (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasnem dajanju vorasideniba s substrati BCRP (vključno z, vendar ne omejeno na rosuvastatin) je potrebna previdnost.

Hormonski kontraceptivi

Vorasidenib lahko zmanjša koncentracije hormonskih kontraceptivov, zato je med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku priporočljiva sočasna uporaba pregradne kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z vorasidenibom opravijo test nosečnosti (glejte poglavje 4.4).

Ženske v rodni dobi in moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker vpliv vorasideniba na presnovo in učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov ni bil raziskan, je za preprečitev nosečnosti priporočljiva sočasna uporaba drugih načinov kontracepcije, na primer pregradne kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi vorasideniba pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale toksičnost za razvoj zarodka in ploda (glejte poglavje 5.3).

Vorasideniba ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnike je treba obvestiti o možnem tveganju za plod, če se zdravilo uporablja pri ženskah v rodni dobi ali pri moških s partnerkami v rodni dobi.

Dojenje

Ni znano, ali se vorasidenib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Med zdravljenjem z vorasidenibom in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu vorasideniba na plodnost pri človeku. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na živalskih samicah in samcih so opazili neželene učinke na reproduktivnih organih (glejte poglavje 5.3). Klinični pomen teh učinkov ni znan. Bolnikom, ki načrtujejo nosečnost, je treba svetovati, naj poiščejo reproduktivno svetovanje, moški naj se pred zdravljenjem posvetujejo o krioprezervaciji sperme (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vorasidenib nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, vključno z laboratorijskimi anomalijami, so bili zvišanje ravni ALT (59,3 %), zvišanje ravni AST (45,5 %), zvišanje ravni GGT (37,7 %), utrujenost (36,5 %) in driska (24,6 %).

Najpogostejši neželeni učinki ≥ 3 . stopnje so bili zvišana raven ALT (9,6 %), zvišana raven AST (4,2 %) in zvišana raven GGT (3,0 %).

Resni neželeni učinki, kot so jetrna odpoved, avtoimunski hepatitis in zvišanje ravni ALT, so se pojavili vsak pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Voranigo.

O trajni prekinitvi zdravljenja z vorasidenibom zaradi zvišanja ravni ALT ≥ 3 . stopnje oziroma avtoimunskega hepatitisa so poročali pri 3,0 % oziroma 0,6 % bolnikov.

Prekinitve odmerjanja zaradi neželenih učinkov so se pojavile pri 18,6 % bolnikov, zdravljenih z vorasidenibom. Najpogostejša neželena učinka, zaradi katerih je bila potrebna prekinitve odmerjanja, sta bila zvišanje ravni ALT (14,4 %) in AST (6,0 %).

Zmanjšanje odmerka vorasideniba zaradi neželenih učinkov se je pojavilo pri 9,6 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo potrebno zmanjšanje odmerka, je bilo zvišanje ravni ALT (7,8 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, so pridobljeni iz podatkov klinične študije (klinična študija INDIGO, n = 167) in iz izkušenj z zdravilom Voranigo v obdobju trženja.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z vorasidenibom, so prikazani v Preglednici 3 in razdeljeni glede na MedDRA klasifikacijo organskih sistemov ter pogostnost.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Znotraj vsake kategorije organskega sistema in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z vorasidenibom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	zmanjšanje števila trombocitov ^a
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperglikemija
		zmanjšan apetit
		hipofosfatemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	pogosti	bolečine v trebuhu
		gastroezofagealna refluksna bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvišana raven alanin aminotransferaze ^a
		zvišana raven aspartat aminotransferaze ^a
		zvišana raven gama glutamiltransferaze ^a
	pogosti	zvišana raven alkalne fosfataze ^a

	občasni	zvišana raven bilirubina v krvi ^a
		jetrna odpoved
		avtoimunski hepatitis
		jetrna nekroza
	neznana pogostnost	poškodba jeter, povzročena z zdravili*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	akutni hepatitis*
		utrujenost

* Ugotovljeno med uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

^a Laboratorijska anomalija je definirana kot nova anomalija ali poslabšanje obstoječe anomalije za vsaj eno stopnjo od izhodiščne ali pa izhodiščna stopnja ni znana.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost

V klinični študiji INDIGO je 18,6 % bolnikov od 167, zdravljenih z vorasidenibom, doživelo zvišanje ravni ALT > 3x ULN, 8,4 % bolnikov pa je doživelo zvišanje ravni AST > 3x ULN. Med temi bolniki jih je 1,2 % imelo sočasno zvišanje ravni ALT ali AST > 3x ULN in celokupnega bilirubina > 2x ULN. Zvišanje ravni jetrnih encimov in bilirubina je bilo prehodno in se je izboljšalo ali odpravilo s prilagoditvijo odmerka ali trajno prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Mediana časa do pojava prvega dogodka zvišanja ravni AST in ALT (katerekoli stopnje) je bila 85,0 dni (razpon: 14–451 dni) oziroma 57,0 dni (razpon: 1–506 dni). O vsakem od naslednjih neželenih učinkov – odpoved jeter, jetrna nekroza in avtoimunski hepatitis – so v študiji INDIGO pri vorasidenibu poročali po enkrat (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se bo toksičnost verjetno pokazala kot poslabšanje neželenih učinkov, povezanih z vorasidenibom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati in jim nuditi ustrezno podporno oskrbo (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za preveliko odmerjanje vorasideniba ni specifičnega protistrupa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe; druga zdravila z delovanjem na novotvorbe.

Oznaka ATC: L01XM04

Mehanizem delovanja

Vorasidenib je zaviralec, ki cilja na mutirana encima IDH1 in IDH2. Mutaciji encimov IDH1 in IDH2 pri bolnikih z astrocitomom ali oligodendrogliomom povzročita prekomerno proizvodnjo onkometabolita 2-hidroksiglutarata (2-HG), kar vodi do oslajljene celične diferenciacije, ki prispeva k onkogenezi. Zaviranje mutiranih beljakovin IDH-1 in IDH-2 z vorasidenibom zavira nenormalno proizvodnjo 2-HG, kar povzroči diferenciacijo malignih celic in zmanjšanje njihove proliferacije. Predklinične študije o zmožnosti vorasideniba za zmanjšanje velikosti tumorja niso bile izvedene.

Farmakodinamični učinki

Opazili so, da terapevtski dnevni odmerek vorasideniba zmanjša tumorske koncentracije 2-HG pri bolnikih z IDH-1 ali IDH-2 mutiranim gliomom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost vorasideniba so ocenili v randomizirani (1:1), multicentrični, dvojno slepi s placebom nadzorovani klinični študiji INDIGO 3. faze, ki je vključevala 331 odraslih in mladostnikov ≥ 12 let, ki tehtajo ≥ 40 kg. Primerni so bili bolniki z astrocitomom ali oligodendrogliomom 2. stopnje po kriterijih WHO iz leta 2016 z mutacijo IDH1 R132 ali IDH2 R172, ki so bili zdravljeni samo z operacijo, vključno z biopsijo, delno resekcijo ali popolno resekcijo, in ki po raziskovalčevem mnenju niso takoj potrebovali kemoterapije ali radioterapije. Vključeni so bili bolniki z MRI ovrednoteno, merljivo boleznijo brez poslabšanja, kar je potrdil BIRC (Blind Independent Review Committee). Bolnikom s centralno potrjeno poslabšano boleznijo so dovolili vključitev, če je bilo poslabšanje minimalno, nenodularno, nemerljivo in se ni spremenilo med zadnjima dvema pregledoma. Klinična študija INDIGO ni vključevala bolnikov, ki so že prejeli protirakavo zdravljenje, vključno s kemoterapijo ali radioterapijo. Stanje mutacij IDH1 ali IDH2 je bilo prospektivno določeno z Oncomine Dx Target testom.

Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli bodisi 40 mg vorasideniba enkrat na dan peroralno bodisi ujemajoči se placebo do radiografskega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na lokalni status 1p19q (z delecijo ali brez nje) in izhodiščno velikost tumorja (premer ≥ 2 cm ali < 2 cm). Bolnikom, ki so prejeli placebo, je bilo dovoljeno preiti na zdravljenje z vorasidenibom po dokumentiranem radiografskem napredovanju bolezni, če po raziskovalčevem mnenju niso takoj potrebovali kemoterapije ali radioterapije.

Primarno merilo učinkovitosti je bilo preživetje brez radiografskega napredovanja bolezni (PFS), kot ga je ovrednotil BIRC v skladu s prilagojeno oceno odziva v nevroonkologiji za merila glioma nizke stopnje (RANO-LGG) (samo radiografsko napredovanje).

Demografske značilnosti bolnikov in bolezni so bile med obema skupinama uravnotežene. Med 168 bolniki, ki so prejeli vorasidenib, je bila mediana starost 41 let (razpon: 21–71 let), 98,8 % bolnikov je bilo starih 18–64 let. En pediatrični bolnik, star 16 let, je bil randomiziran tako, da je prejel placebo. Noben bolnik, mlajši od 18 let, ni prejel vorasideniba. Večina bolnikov je bila moških (60,1 %), 74,4 % belcev, 3,0 % Azijcev, 1,2 % črncev, 1,2 % drugo, za 19,6 % ni bilo poročano. Pri 53,6 % bolnikov je ocena Karnofsky Performance Status (KPS) znašala 100, pri 45,8 % je ocena KPS znašala 90–80 in pri 0,6 % je ocena KPS znašala 70–60. Večina bolnikov je imela vsaj eno predhodno operacijo glioma (75 %), 25 % pa je imelo ≥ 2 predhodni operaciji. Pri obeh skupinah je 95 % bolnikov imelo mutacijo IDH1 R132 in 5 % bolnikov mutacijo IDH2 R172.

Rezultati učinkovitosti za PFS so povzeti v Preglednici 4 in na Sliki 1.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz klinične študije INDIGO (klinična študija AG881-C-004)

Parameter učinkovitosti	Voranigo 40 mg na dan (n = 168)	placebo (n = 163)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
Število dogodkov, n (%)		
Napredovala bolezen	47 (28,0)	88 (54,0)
Smrt	0	0
Mediana PFS, meseci (95-odstotni IZ) ^a	27,7 (17,0, NO)	11,1 (11,0, 13,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ^b	0,39 (0,27, 0,56)	

p-vrednost^c	0,000000067
-------------------------------	-------------

Okrajšave: IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo

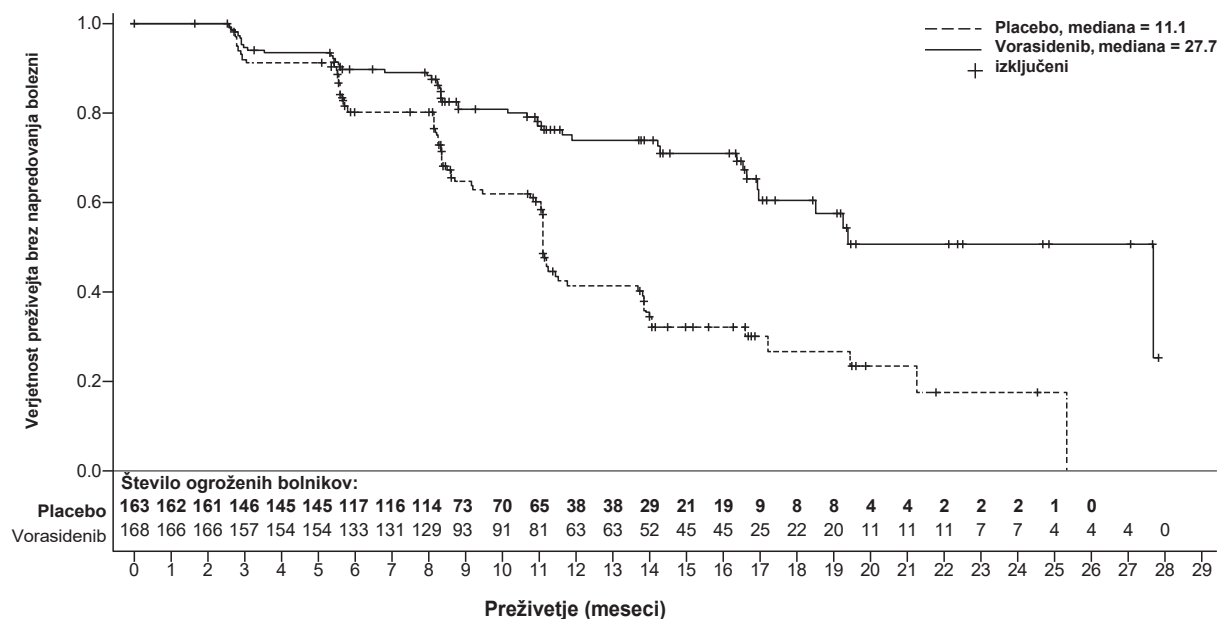
Celoten nabor bolnikov je vključeval vse bolnike, ki so bili randomizirani.

^a 95-% interval zaupanja za mediano je bil izračunan z metodo Brookmeyer in Crowley.

^b Ocenjeno z uporabo stratificiranega Coxovega modela sorazmernega tveganja glede na 1p19q status in izhodiščno velikost tumorja.

^c Ocenjeno na podlagi enostranskega stratificiranega log-rank testa. PFS je bil testiran pri enostranski α ravni učinkovitosti 0,000359, ki temelji na posodobljeni meji učinkovitosti, ki ustreza 82-odstotni frakciji informacij.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja bolezni po pregledu BIRC v klinični študiji INDIGO



Posodobljena analiza PFS, ki jo je ovrednotil BIRC, izvedena pri 96 % ($n = 158$) dogodkov, je potrdila korist vorasideniba v primerjavi s placebom (razmerje tveganja: 0,35 [95-% IZ: 0,25, 0,49]). Po 24 mesecih je bila stopnja preživetja brez napredovanja bolezni 59-% (95-% IZ: 48,4, 67,8) v skupini z vorasidenibom in 26-% (95-% IZ: 17,9, 35,3) v skupini s placebom. Mediana PFS ni bila ocenljiva (95-% IZ: 22,1, NO) za skupino z vorasidenibom, medtem ko je bila za skupino s placebom 11,4 (95-% IZ: 11,1, 13,9) meseca.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari od 12 do manj kot 18 let

Uporaba vorasideniba pri bolnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, z astrocitomom ali oligodendrogliomom z mutacijo IDH1 ali IDH2 je podprta s farmakokinetičnimi podatki, ki dokazujejo, da starost nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko vorasideniba (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko vorasideniba so opredelili pri bolnikih z gliomom nizke stopnje z mutacijo IDH1 ali IDH2 in pri zdravih osebah. Farmakokinetični profil vorasideniba je pri bolnikih z gliomom nizke stopnje in pri zdravih osebah podoben.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 40 mg je bila mediana časa do $C_{\max}$ ($t_{\max}$) za vorasidenib 2 uri, geometrijska sredina $C_{\max}$ je bila 75,4 ng/mL (KV%: 44), geometrijska sredina AUC pa je znašala 2,860 h*ng/mL (KV%: 56). V dinamičnem ravnovesju sta bili geometrijska sredina $C_{\max}$ 133 ng/mL (KV%: 73) in geometrijska sredina AUC 1,988 h*ng/mL (KV%: 95). Pri večini bolnikov se je v 24 urah po prejetem odmerku pojavil drugi vrh plazemske koncentracije, vendar je bil nižji od opazovane $C_{\max}$ 2 uri po prejetem odmerku. Čeprav absolutna biološka razpoložljivost ni bila neposredno določena, se ocenjuje, da je absorpcija 40 mg vorasideniba v obliki filmsko obložene tablete zmerna do visoka.

Razmerji kopičenja sta bili približno 3,8 za $C_{\max}$ in 4,4 za AUC. Plazemske ravni v dinamičnem ravnovesju so bile dosežene po dveh do treh tednih odmerjanja enkrat na dan.

Po dajanju vorasideniba skupaj z obrokom z veliko maščobami sta se povprečni $C_{\max}$ in AUC vorasideniba povečali 3,1-krat in 1,4-krat. Po dajanju vorasideniba skupaj z obrokom z malo maščobami sta se povprečni $C_{\max}$ in AUC vorasideniba povečali 2,3-krat in 1,4-krat (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve vorasideniba je 3,930 L (KV%: 40). Volumen porazdelitve vorasideniba po enkratnem i.v. mikrododmerku 0,1 mg je 1,110 L. Vezana frakcija plazemskih beljakovin za vorasidenib in AGI-69460 je bila 97 % oziroma 87 %. Tako vorasidenib kot AGI-69460 se prednostno vežeta na serumski albumin kot na alfa-1 kisli glikoprotein. Razmerje vorasideniba v krvi in v plazmi znaša 0,87, razmerje AGI-69460 pa 1,38, razmerje koncentracij vorasideniba v možganskem tumorju in v plazmi je 1,6.

Biotransformacija

Vorasidenib se primarno presnavlja preko encima CYP1A2 z zanemarljivimi do majhnimi prispevki encimov CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4/5. Presnovne poti, ki ne potekajo preko citokromov, lahko prispevajo do 30 % presnovnega očistka vorasideniba v jetrih.

AGI-69460 je nadaljnji aktivni presnovek vorasideniba. Po enkratnem peroralnem odmerku 40 mg vorasideniba je bil opazovani $t_{\max}$ za presnovek AGI-69460 336 ur, opazovana geometrijska sredina $C_{\max}$ je bila 3,32 ng/mL (KV%: 55,6) in geometrijska sredina AUC_{0-t} je bila 1,172 h*ng/mL (KV%: 61). V dinamičnem ravnovesju je bila za AGI-69460 geometrijska sredina $C_{\min,ss}$ 111 ng/mL (KV%: 58) in geometrijska sredina AUC_{0-4} na prvi dan drugega cikla 190 h*ng/mL (KV%: 90).

Interakcije

Vorasidenib močno inducira občutljive substrate CYP3A4 in zmerno inducira občutljive substrate CYP2B6 in CYP2C19 (glejte poglavje 4.5) *in vitro*.

Podatki *in vitro* nakazujejo, da vorasidenib zavira BCRP. Vorasidenib ne zavira P-glikoproteina (P-gp) in jetrnega prenašalca organskega anionskega prenašalnega polipeptida 1B1 (OATP1B1 – organic anion-transporting polypeptide 1B1). AGI-69460 je zaviralec BCRP in OATP1B3 *in vitro*.

Vorasidenib ni substrat P-gp, BCRP ali jetrnih prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3.

Izločanje

Približno 89 % danega radioaktivnega odmerka vorasideniba v obliki praška v kapsuli z absolutno biološko uporabnostjo < 34 % je bilo izločenega v 44 dneh, od tega 85 % z blatom in 4,5 % z urinom. Večina aplicirane radioaktivnosti, ki je bila odkrita v blatu, je bil nespremenjeni vorasidenib (55 %), medtem ko nespremenjenega vorasideniba v urinu niso odkrili.

Povprečni končni razpolovni čas vorasideniba je 238 ur (KV%: 57), efektivni razpolovni čas je 63,2 ure (KV%: 75) in srednji navidezni očistek je 14,0 L/h (KV%: 56).

Linearnost/nelinearnost

Po uporabi zdravila Voranigo se $C_{\max}$ in AUC vorasideniba povečata sorazmerno med 10 in 40 mg.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 75 let, niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko vorasideniba (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Ledvična okvara ($\text{oGF} > 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko vorasideniba. Farmakokinetika vorasideniba pri bolnikih z $\text{oGF} \leq 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ali pri bolnikih z okvaro ledvic, ki potrebujejo dializo, ni znana.

Jetrna okvara

Zmerna jetrna okvara (Child-Pugh razred B) ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko vorasideniba in AGI-69460. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 20 mg vorasideniba, ni bilo klinično pomembnih sprememb v celokupnih ali prostih (nevezanih) koncentracijah vorasideniba (opazili so primerljive vrednosti $C_{\max}$ vorasideniba in povečanje $\text{AUC}_{0-\infty}$ za 26 % za vorasidenib, medtem ko so opazili zmanjšanje izpostavljenosti AGI-69460).

Farmakokinetika vorasideniba in AGI-69460 pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C) ni znana (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Drugo

Klinično pomembnih učinkov starosti (od 16 do 75 let), rase, etnične pripadnosti in telesne mase (43,5 do 168 kg) na farmakokinetiko vorasideniba niso opazili. Pri bolnicah so opazili 1,6-krat večjo izpostavljenost vorasidenibu kot pri bolnikih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so pokazali, da starost nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko vorasideniba. Pričakuje se, da bo izpostavljenost vorasidenibu podobna pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavne toksičnosti v študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov so vključevale jetra, prebavni trakt, kožo, ledvice, skeletne mišice, reproduktivne organe in mlečne žleze.

Vorasidenib ni bil genotoksičen v *in vitro* testu bakterijske reverzibilne mutacije (Ames), *in vitro* mikronukleusnih testih človeških limfocitov in *in vivo* mikronukleusnih testih kostnega mozga podgan.

Njegov glavni presnovek v krvnem obtoku, AGI-69460, ni bil genotoksičen v *in vitro* Amesovem testu, *in vitro* mikronukleusnih testih človeških limfocitov in *in vivo* mikronukleusnih testih kostnega mozga podgan in testu Comet.

V 13-tedenski študiji na opicah so hiperplazijo Kupfferjevih celic opazili pri primarni nekropsiji, ki se je poslabšala po obdobju okrevanja pri 8-kratni klinični izpostavljenosti. Poleg tega so izsledki študij toksičnosti pri podganah nakazovali hormonske motnje. Takšne ugotovitve lahko kažejo na potencialno rakotvorno tveganje. Študije kancerogenosti z vorasidenibom še niso bile izvedene.

Študije plodnosti na živalih z vorasidenibom niso bile izvedene. Med študijami toksičnosti ponavljajočih se odmerkov vorasideniba na podganah so opazili učinke na reproduktivne organe. Neželeni učinki na ženske reproduktivne organe so vključevali atrofijo jajčnikov, maternice, materničnega vratu ter nožnice in spremembe menstrualnega cikla. Pri samcih podgan so opazili učinke na epididimis (ostanki celic), semenske vezikle/prostato (atrofija) in testise (masa, degeneracija tubulov). Te ugotovitve so opazili pri najnižjem testiranem dnevnem odmerku 5 mg/kg/dan v 13-tedenski študiji pri 26-krat višji izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo človeka pri dnevnem odmerku 50 mg.

Opazili so toksičnost za razvoj zarodka in ploda pri podganah in zajcih (večja pojavnost resorpcij, zapoznena osifikacija, visceralne malformacije ledvic in testisov pri podganah). Ti učinki so se pojavili pri višjih odmerkih, kot so terapevtski dnevni odmerki. Razmerji izpostavljenosti pri ravni brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL: No-Observed-Adverse-Effect Level) za razvoj zarodka in ploda pri podganah in zajcih sta bili 8,0–28,5 oziroma 1,1–4,9, in sicer na 6. in 17. dan brejosti pri podganah in 6. in 19. dan brejosti pri zajcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza in koloidni silicijev dioksid, brezvodni
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat (E487)

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol (E1521)

Črnilo za tiskanje

črni železov oksid (E172)
propilen glikol (E1520)
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

48 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko in z indukcijsko zavarjenim tesnilom, prevlečenim s polietilenom (PE). Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in 3 sušilna sredstva s silikagelom v HDPE vsebniku.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnikom je treba svetovati, naj ne pogoltnejo sušilnega sredstva iz silikagela, ki se nahaja v plastenki s tabletami.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. september 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvi PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete
vorasidenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1912/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Voranigo 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete
vorasidenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Les Laboratoires Servier

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1912/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete
vorasidenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1912/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Voranigo 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete
vorasidenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Les Laboratoires Servier

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1912/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Voranigo 10 mg filmsko obložene tablete

Voranigo 40 mg filmsko obložene tablete

vorasidenib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Voranigo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Voranigo
3. Kako jemati zdravilo Voranigo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Voranigo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Voranigo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Voranigo in kako deluje

Zdravilo Voranigo je zdravilo za zdravljenje raka in vsebuje učinkovino vorasidenib.

To zdravilo se uporablja za zdravljenje možganskih rakov, imenovanih astrocitom ali oligodendrogliom, pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg, ki so imeli kirurški poseg kot edino obliko zdravljenja in ki nimajo takojšnje potrebe po drugih oblikah zdravljenja, kot sta radioterapija ali kemoterapija.

To zdravilo se uporablja le, če imajo rakave celice spremembe v genih (mutacije), ki tvorijo beljakovine, znane kot IDH1 in IDH2. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil test, s katerim bo preveril, ali so omenjene mutacije prisotne. Beljakovini IDH1 in IDH2 imata pomembno vlogo pri ustvarjanju energije za celice, in ko je gen *IDH1* ali gen *IDH2* mutiran (spremenjen), se ti beljakovini spremenita in ne delujeta več pravilno. Posledica so spremembe v celicah, ki lahko povzročijo razvoj raka.

Učinkovina zdravila Voranigo, vorasidenib, blokira mutirani beljakovini IDH1 in IDH2. Pri bolnikih z možganskim rakom astrocitomom ali oligodendrogliomom ti beljakovini ne delujeta pravilno, kar povzroči prekomerno proizvodnjo snovi, imenovane 2-hidroksiglutarat (2-HG), ki sodeluje pri spreminjanju normalnih celic v rakave celice. Z blokiranjem teh dveh beljakovin vorasidenib ustavi nenormalno proizvodnjo 2-HG, kar pomaga upočasniti ali ustaviti rast raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Voranigo

Ne jemljite zdravila Voranigo

- če ste alergični na vorasidenib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Voranigo se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z ledvicami;
- če imate težave z jetri.

Spremljanje delovanja jeter

Zdravilo Voranigo lahko vpliva na delovanje vaših jeter. Vaš zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Voranigo in po potrebi med njim opravil krvne preiskave, da preveri, kako dobro delujejo vaša jetra. Vaš zdravnik lahko zmanjša odmere zdravila ali začasno ali trajno prekine zdravljenje, če je to potrebno.

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če se vam pojavi kateri koli od spodaj naštetih znakov in simptomov težav z jetri:

- porumenelost kože ali belega dela oči (zlatenica);
- temen urin "barve čaja";
- izguba apetita;
- bolečina v zgornjem desnem delu trebuha;
- občutek šibkosti ali hude utrujenosti.

Nosečnost in kontracepcija

To zdravilo lahko med nosečnostjo škoduje otroku. Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 2 meseca po končanem zdravljenju.

Moški, ki jemljejo zdravilo Voranigo in katerih partnerice lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj še 2 meseca po končanem zdravljenju (glejte 'Kontracepcija pri ženskah in moških').

Otroci

Tega zdravila **ne dajajte** otrokom, mlajšim od 12 let, saj ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Voranigo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, saj lahko zdravilo Voranigo vpliva na delovanje nekaterih zdravil, nekatera zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila Voranigo.

Še posebej morate zdravniku povedati, če jemljete katerokoli od spodaj naštetih zdravil.

Naslednja zdravila lahko s povečanjem količine zdravila Voranigo v krvi povečajo tveganje za neželene učinke zdravila Voranigo:

- **ciprofloksacin** (za zdravljenje bakterijskih okužb);
- **fluvoksamin** (za zdravljenje depresije).

Naslednja zdravila lahko z zmanjšanjem količine zdravila Voranigo v krvi zmanjšajo učinkovitost zdravila Voranigo:

- **rifampicin** (za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih infekcij);
- **fenitoin** (za zdravljenje epilepsije).

Zdravilo Voranigo lahko zmanjša učinkovitost naslednjih zdravil zaradi zmanjšanja količine teh zdravil v krvi:

- **alfentanil** (za anestezijo pri operativnih posegih);
- **karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbital, fenitoin** (za zdravljenje epileptičnih napadov);
- **ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus** (zdravila, ki se uporabljajo po presaditvi organov za pomoč pri nadzoru imunskega odziva telesa);

- **fentanil** (za zdravljenje hude bolečine);
- **pimozid** (za zdravljenje nenormalnih misli in občutkov);
- **kinidin** (za zdravljenje nenormalnega srčnega utripa);
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoksifen** (za zdravljenje določenih vrst raka);
- **buspiron** (za zdravljenje motenj živčnega sistema in/ali za lajšanje tesnobe);
- **darunavir, sakinavir, tipranavir** (za zdravljenje HIV);
- **midazolam, triazolam** (za lajšanje nespečnosti in/ali za lajšanje tesnobe);
- **amitriptilin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (za zdravljenje depresije);
- **bupropion** (za pomoč pri prenehanju kajenja);
- **celekoksib** (za zdravljenje artritisa);
- **repaglinid** (za zdravljenje sladkorne bolezni);
- **rosuvastatin** (za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- **valprojska kislina** (za zdravljenje epilepsije);
- **varfarin** (za preprečevanje krvnih strdkov);
- **hormonski kontraceptivi** (za preprečevanje nosečnosti, kot so tablete za preprečevanje nosečnosti). Glejte poglavje 'Kontracepcija pri ženskah in moških' spodaj.

Zgoraj navedena zdravila morda niso edina zdravila, ki bi lahko vplivala na zdravilo Voranigo. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Nosečnost

Uporaba zdravila Voranigo ni priporočljiva med nosečnostjo, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste ženska v rodni dobi, mora vaš zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom narediti test nosečnosti.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med jemanjem zdravila Voranigo zanosite.

Kontracepcija pri ženskah in moških

Zdravila Voranigo se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ker lahko škoduje nerojenemu otroku. Ženske, ki lahko zanosijo, ali moški, katerih partnerice bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem z zdravilom Voranigo in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije, da se izognejo nosečnosti.

Zdravilo Voranigo lahko prepreči ustrezno delovanje hormonskih kontraceptivov (npr. tablete za preprečevanje nosečnosti, kontracepcijski obliži ali implantati). Če vi ali vaš partner uporabljata hormonsko kontracepcijo, morata uporabiti tudi pregradno zaščito (npr. kondome ali diafragmo), da se izogneta nosečnosti.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro o primernih metodah kontracepcije za vas in vašega partnerja.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Voranigo prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Voranigo in še vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku ne dojite.

Plodnost

Zdravilo Voranigo lahko vpliva na vašo sposobnost zanositve. Pred uporabo se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Voranigo vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

Zdravilo Voranigo vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (ki jo najdemo v mleku in mlečnih izdelkih). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Voranigo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Voranigo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki za odrasle in mladostnike (stare 12 let ali več):

- za bolnike, ki tehtajo vsaj 40 kg, je **40 mg (ena 40 mg tableta)** enkrat na dan;
- bolniki, ki tehtajo manj kot 40 kg, ne smejo jemati zdravila Voranigo.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Voranigo pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki'), vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek ali začasno ali trajno prekinil zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte z jemanjem zdravila Voranigo, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Kako in kdaj jemati zdravilo Voranigo

- Zdravilo Voranigo se jemlje peroralno enkrat na dan. Zdravilo je treba vzeti vsak dan ob približno istem času.
- Tableto pogoltnite celo z vodo. Tablet ne delite, drobite ali žvečite; če tablete ne vzamete cele, morda ne boste vzeli celotnega odmerka.
- Ne jejte ničesar 2 uri pred in še 1 uro po jemanju tablet.
- Če bruhamo, potem ko vzamete običajni odmerek, ne vzemite dodatnih tablet. Naslednji odmerek vzemite kot običajno naslednji dan.

Sušilnega sredstva, ki se nahaja v plastenki, ne smete pogoltniti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Voranigo, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete več tablet, kot vam jih je predpisal zdravnik, to takoj sporočite zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri. Morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Voranigo

Poskrbite, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Voranigo. Če je od zamujenega odmerka minilo manj kot 6 ur, ga vzemite, takoj ko se spomnite, nato pa vzemite naslednji odmerek ob načrtovanem času. Če je od zamujenega odmerka minilo več kot 6 ur, ga izpusite in počakajte, da vzamete naslednji odmerek ob načrtovanem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Voranigo

Ne prenehajte jemati zdravila Voranigo, razen če vam tega ne naroči zdravnik. Pomembno je, da zdravilo Voranigo jemljete vsak dan, dokler vam ga predpisuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite kateregakoli izmed naslednjih neželenih učinkov:

Resni neželeni učinki

Če se med zdravljenjem z zdravilom Voranigo pojavijo resni neželeni učinki, prenehajte z jemanjem zdravila Voranigo in nemudoma obvestite svojega zdravnika. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek ali začasno ali trajno prekinil zdravljenje.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišane vrednosti jetrih encimov, izmerjene v krvnih preiskavah (glejte poglavje 2 'Spremljanje delovanja jeter').

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- stanje, pri katerem imunski sistem vašega telesa pomotoma napade jetra (avtoimunski hepatitis), kar lahko vodi do poškodbe jeter;
- odmrtnost jetrnih celic (jetrna nekroza);
- nezmožnost pravilnega delovanja jeter (odpoved jeter).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- znaki in simptomi poškodbe jeter zaradi zdravila (glejte poglavje 2 'Spremljanje delovanja jeter');
- nenadno vnetje jeter (akutni hepatitis).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu);
- driska;
- zmanjšano število trombocitov, ki sodelujejo pri strjevanju krvi, izmerjeno v krvnih preiskavah (to lahko povzroči krvavitve in podplutbe);
- utrujenost;
- omotica.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišane krvne vrednosti bilirubina, rumene snovi, ki nastane pri razgradnji krvnega pigmenta (glejte poglavje 2 'Spremljanje delovanja jeter');
- zvišane vrednosti krvnega sladkorja (hiperglikemija);
- zmanjšan apetit;
- nizke krvne vrednosti fosfata, izmerjene v krvnih preiskavah (hipofosfatemija), kar lahko povzroči zmedenost ali mišično šibkost;
- težave z dihanjem;
- bolezen, pri kateri se želodčna kislina dvigne v požiralnik.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Voranigo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih zahtev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Voranigo

Učinkovina je vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).
- Voranigo 40 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg vorasideniba (kot vorasidenib hemicitrat hemihidrat).

Druge sestavine so:

- jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza in koloidni silicijev dioksid, brezvodni, magnezijev stearat (E470b), natrijev lavrilsulfat (E487);
- filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), laktoza monohidrat, makrogol (E1521);
- črnilo za tiskanje: črni železov oksid (E172), propilen glikol (E1520), hipromeloza (E464).

Glejte poglavje 2 'Zdravilo Voranigo vsebuje laktozo' in 'Zdravilo Voranigo vsebuje natrij'.

Izgled zdravila Voranigo in vsebina pakiranja

10 mg filmsko obložene tablete

- Bele do umazano bele, okrogle filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 10 na eni strani.

40 mg filmsko obložene tablete

- Bele do umazano bele, podolgovate filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 40 na eni strani.

Zdravilo Voranigo je na voljo v plastenki z zaporko, varno za otroke, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in 3 sušilna sredstva s silikagelom. Plastenke so pakirane v kartonske škatle. Vsaka škatla vsebuje 1 plastenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Proizvajalec

Servier (Ireland) Industries Ltd.
Gorey Road
Arklow

Co. Wicklow
Y14 E284
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

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

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

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

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

Italia

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 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 2 5920 41 11

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος
CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo je na voljo v vseh jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.