

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter
Voranoigo 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 0,60 mg laktos (se avsnitt 4.4).

Voranigo 40 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 2,39 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, runda tabletter, 6 mm i diameter, präglade med "10" på ena sidan.

Voranigo 40 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, avlånga tabletter, 14,8 mm långa och 6,3 mm breda, präglade med "40" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voranigo är indicerat som monoterapi vid behandling av företrädesvis icke kontrastuppladdande astrocytom eller oligodendrogliom av grad 2 med en IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder, med en kroppsvikt på minst 40 kg, som endast genomgått kirurgiskt ingrepp och inte är i omedelbart behov av strålbehandling eller kemoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av läkemedelsbehandling mot cancer.

Innan patienter tar Voranigo måste isocitratdehydrogenas-1 (IDH1) R132-mutationen eller isocitratdehydrogenas-2 (IDH2) R172-mutationen ha bekräftats med ett lämpligt diagnostiskt test. Förekomst av IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation ska bedömas med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) avsedd för detta ändamål. Om det inte finns någon CE-märkt IVD-produkt tillgänglig ska IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation bedömas med ett annat validerat test.

Dosering

Rekommenderad dos av Voranigo till vuxna och ungdomar från 12 års ålder är 40 mg en gång om dagen till patienter som väger minst 40 kg. Ingen dosrekommendation kan ges för patienter som väger mindre än 40 kg eftersom det saknas kliniska data för denna population.

Behandlingen ska fortsätta så länge som klinisk nytta kan observeras eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Missade eller försenade doser

Om en dos missas eller inte tas på vanlig tid ska den tas så snart som möjligt inom sex timmar efter den missade dosen. Påföljande dos ska tas på vanlig schemalagd tid.

Om en dos missas med mer än sex timmar ska den hoppas över och påföljande dos tas på vanlig schemalagd tid.

Om en dos kräks upp ska inga ersättande tabletter tas. Tabletterna ska tas som vanligt under påföljande dag.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering samt övervakning

Bedömning av fullständig blodstatus och blodkemi (elektrolyter, glukos, leverenzymmer och njurfunktion) ska utföras innan behandlingen påbörjas, varannan vecka under de två första månaderna och därefter en gång per månad under de två första åren av behandlingen och därefter enligt klinisk indikation. Vissa patienter kan behöva mer frekvent och fortlöpande övervakning (se avsnitt 4.4).

Dosjustering vid biverkningar

Utsättning, tillfällig eller permanent, eller dosminskning kan behövas beroende på individuell säkerhet och tolerans. Rekommenderade dosminskningar framgår av tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosminskningar

Dosnivå	Dos och doseringsschema	Antal tabletter och styrka
Startdos	40 mg en gång om dagen	En 40 mg-tablett en gång om dagen
Första dosminskningen	20 mg en gång om dagen	Två 10 mg-tabletter en gång om dagen
Andra dosminskningen	10 mg en gång om dagen	En 10 mg-tablett en gång om dagen

Rekommendationer för dosjustering av Voranigo samt åtgärder vid biverkningar återfinns i tabell 2.

Tabell 2: Rekommendationer för dosjustering av Voranigo samt åtgärder vid biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Åtgärder och dosjustering
Levertoxicitet (förhöjt ALAT eller ASAT) (se avsnitt 4.4)	Grad 1 förhöjt ALAT eller ASAT > ULN till 3 × ULN <i>utan</i> samtidig totalt bilirubin > 2 × ULN	Fortsätt behandlingen med nuvarande dos av Voranigo. Leverenzymerna kontrolleras veckovis fram till återhämtning till < grad 1.
	Grad 2 ALAT eller ASAT > 3 till 5 × ULN <i>utan</i> samtidig totalt bilirubin > 2 × ULN	<u>Första händelsen:</u> sätt ut Voranigo och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje. - Vid återhämtning inom ≤ 28 dagar, återinsätt Voranigo med samma dos. - Vid återhämtning inom > 28 dagar, återinsätt Voranigo med minskad dos (se tabell 1). <u>Vid återkommande biverkningar:</u> sätt ut Voranigo och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje och fortsätt behandlingen med minskad dos av Voranigo (se tabell 1).
	Grad 3 ALAT eller ASAT > 5 till 20 × ULN <i>utan</i> samtidig totalt bilirubin > 2 × ULN	<u>Första händelsen:</u> sätt ut Voranigo och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje. - Vid återhämtning inom ≤ 28 dagar, återinsätt Voranigo med minskad dos (se tabell 1). - Om ingen återhämtning skett på ≤ 28 dagar, sätt ut Voranigo permanent. <u>Vid återkommande biverkningar:</u> sätt ut Voranigo permanent och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje.
	Grad 2 eller 3 endera ALAT eller ASAT > 3 till 20 × ULN <i>med</i> samtidig totalt bilirubin > 2 × ULN i frånvaro av tydlig, alternativ förklaring. ^b	Sätt ut Voranigo permanent och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje.
	Grad 4 endera ALAT eller ASAT > 20 × ULN	Sätt ut Voranigo permanent och kontrollera leverenzymerna två gånger per vecka fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje.
Övriga biverkningar	Grad 3	<u>Första händelsen:</u> sätt ut Voranigo fram till återhämtning till ≤ grad 1 eller baslinje. Återinsätt Voranigo med minskad dos (se tabell 1). <u>Vid återkommande biverkningar:</u> sätt ut Voranigo permanent.
	Grad 4	Sätt ut Voranigo permanent.

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN (Upper Limit of Normal) = övre normalgränsen

^a Biverkningarna är graderade enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) version 5.0.

^b Överväg att återuppta behandlingen med lägre dos av Voranigo (se tabell 1) efter återhämtning till grad 1 eller baslinje, om en alternativ etiologi kan identifieras.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter ≥ 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetiken för vorasidenib och metaboliten AGI-69460 har inte studerats hos patienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² eller med nedsatt njurfunktion som kräver dialys. Vorasidenib ska inte användas till patienter med eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² eller till patienter som är i behov av dialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt (Child-Pugh-klass A eller B) nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiken för vorasidenib och AGI-69460 har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C). Vorasidenib ska användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, och denna patientgrupp ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns inga kliniska data för barn och ungdomar i åldrarna 12 till < 18 år (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Voranigo är avsett för oral användning.

Tabletterna ska tas en gång om dagen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Patienterna ska avstå från mat i minst två timmar före och en timme efter att ha tagit Voranigo (se avsnitt 5.2). Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten och får inte delas, krossas eller tuggas, eftersom det saknas data som bekräftar likvärdig biotillgänglighet av läkemedlet när tabletterna har påverkats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Levertoxicitet

Förhöjda leverenzymmer, däribland alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) > 3 gånger den övre normalgränsen (ULN) med förhöjt totalt bilirubin > 2 gånger ULN har rapporterats hos patienter som behandlats med vorasidenib (se avsnitt 4.8). Leversvikt och levernekros har observerats hos en patient som behandlats med vorasidenib, och autoimmun leverinflammation har observerats hos en patient som behandlats med vorasidenib.

Leverenzymmer (däribland ALAT, ASAT och gammaglutamyltransferas [GGT]) samt totalt bilirubin måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas, varannan vecka under de två första månaderna av behandlingen, en gång per månad under de två första åren av behandlingen och därefter enligt klinisk indikation. Överväg veckovisa kontroller vid förhöjningar av ALAT eller ASAT på ≤ 3 gånger ULN. Beroende på svårighetsgrad av avvikande leverenzymmer ska doseringen avbrytas, minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Karcinogenicitetsrisk

Djurfynd kan tyda på en möjlig risk för karcinogenicitet (särskilt i levern, se avsnitt 5.3). Karcinogenicitetsstudier har ännu inte utförts och långsiktiga kliniska säkerhetsdata är inte heller tillräckliga. En risk för karcinogenicitet hos människor kan därför inte uteslutas.

Fertila kvinnor och preventivmedel

Vorasidenib kan orsaka fosterskada om det administreras till en gravid kvinna. Graviditetstestning rekommenderas för fertila kvinnor innan behandling inleds. Fertila kvinnor ska använda effektivt preventivmedel under behandlingens gång och i minst två månader efter den sista dosen. Kvinnor som planerar att skaffa barn ska rekommenderas att söka reproduktionsrådgivning.

Vorasidenib kan minska koncentrationerna av hormonella preventivmedel. Samtidig användning av ett barriärpreventivmedel rekommenderas därför under behandlingen och i minst två månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Manliga patienter

Män med fertil kvinnlig partner ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst två månader efter den sista dosen. Män ska söka råd kring att frysförvara sperma innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.6).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för vorasidenib har inte fastställts hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C). Vorasidenib ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C), och denna patientgrupp ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetik och säkerhet för vorasidenib har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller med nedsatt njurfunktion som kräver dialys. Vorasidenib ska inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktos

Voranigo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på experiment *in vitro* utgör vorasidenib en stark inducerare, genom aktivering av receptorn för pregnan X (PXR), och kan därmed påverka exponeringen i plasma för samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras eller transporteras av enzymer eller transportörer vars uttryck medieras av PXR.

Andra läkemedels inverkan på vorasidenib

Starka hämmare av CYP1A2

Administrering av vorasidenib tillsammans med starka hämmare av CYP1A2 (fluvoxamin och ciprofloxacin) kan öka plasmakoncentrationen av vorasidenib. Samtidig användning av starka CYP1A2-hämmare ska undvikas. Överväg alternativa behandlingar utan starka hämmare av CYP1A2 under behandlingen med vorasidenib.

I en läkemedelsinteraktionsstudie *in vivo* medförde samtidig administrering av 20 mg vorasidenib tillsammans med en stark hämmare av CYP1A2 (500 mg ciprofloxacin två gånger om dagen i 14 dagar) en förhöjning av den maximala plasmakoncentrationen av vorasidenib ($C_{\max}$) med 29 % och av arean under tid/koncentrationskurvan (AUC) för plasma med 153 %.

Måttliga inducerare av CYP1A2

Administrering av vorasidenib tillsammans med måttliga inducerare av CYP1A2 (fenytoin och rifampicin) kan minska plasmakoncentrationen av vorasidenib. Överväg alternativ behandling utan måttliga inducerare av CYP1A2 vid behandling med vorasidenib.

Magsyrahämmande medel

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska skillnader observerades för vorasidenib efter samtidig administrering av vorasidenib och det magsyrahämmande medlet omeprazol.

Inverkan av vorasidenib på andra läkemedel

Substrat för cytokrom P450 (CYP) med smalt terapeutiskt index

Samtidig administrering av vorasidenib och CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index (inkluderande, men inte begränsat till, amitriptylin, alfentanil, karbamazepin, ciklosporin, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosfenytoin, ifosfamid, imipramin, fenobarbital, fenytoin, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, tamoxifen, trimipramin, valproinsyra och warfarin) kan minska dessa läkemedels koncentrationer i plasma. Samtidig användning av substrat för dessa enzymer med smalt terapeutiskt index ska undvikas till patienter som tar vorasidenib.

Känsliga CYP-enzymsubstrat som inte har smalt terapeutiskt index

Samtidig administrering av vorasidenib och känsliga CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4-substrat som inte har smalt terapeutiskt index (inkluderande, men inte begränsat till, bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, sakvinavir, tipranavir och triazolam) kan minska plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel. Överväg alternativa behandlingar som inte är känsliga substrat för dessa enzymer vid behandling med vorasidenib.

Interaktioner med transportörer

In vitro är vorasidenib en hämmare av BCRP (breast cancer resistance protein) (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska iakttas vid administrering av vorasidenib tillsammans med BCRP-substrat (inkluderande, men inte begränsat till, rosuvastatin).

Hormonella preventivmedel

Vorasidenib kan minska koncentrationerna av hormonella preventivmedel. Samtidig användning av ett barriärpreventivmedel rekommenderas därför under behandlingen och i minst två månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och preventivmedel

Graviditetstestning rekommenderas för fertila kvinnor före behandling med vorasidenib inleds (se avsnitt 4.4).

Fertila kvinnor och män med fertil kvinnlig partner ska använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst två månader efter den sista dosen. Eftersom det inte har undersökts hur vorasidenib inverkar på hormonella preventivmedels metabolism och effekt ska barriärmetoder användas som en ytterligare preventivmetod för att undvika graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av vorasidenib hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat toxikologiska effekter på utveckling hos embryo/foster (se avsnitt 5.3).

Vorasidenib ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor eller män med fertil kvinnlig partner ska upplysas om den möjliga risken för fosterskador.

Amning

Det är okänt om vorasidenib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Amning ska avbrytas under behandlingen och i minst två månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om vorasidenibs inverkan på fertilitet hos människa. I toxicitetsstudier med upprepad dosering till hondjur och handjur observerades fynd på reproduktionsorganen (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa effekter är inte känd. Manliga och kvinnliga patienter som planerar att skaffa barn ska rekommenderas att söka reproduktionsrådgivning, och män ska söka råd kring att frysförvara sperma innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vorasidenib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna, inklusive laboratorieavvikelser, var förhöjt ALAT (59,3 %), förhöjt ASAT (45,5 %), förhöjt GGT (37,7 %), utmattning (36,5 %) samt diarré (24,6 %).

De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 var förhöjt ALAT (9,6 %), förhöjt ASAT (4,2 %) och förhöjt GGT (3,0 %).

Förhöjt ALAT förekom som allvarlig biverkning hos 0,6 % av de patienter som fick Voranigo.

Permanent utsättning av vorasidenib, till följd av förhöjt ALAT av grad ≥ 3 , rapporterades hos 3,0 % av patienterna.

Utsättning till följd av biverkning förekom hos 18,6 % av de patienter som behandlades med vorasidenib. De vanligaste biverkningar som krävde utsättning var förhöjt ALAT (14,4 %) och förhöjt ASAT (6,0 %).

Minskad dos av vorasidenib till följd av biverkning förekom hos 9,6 % av patienterna. Den vanligaste biverkning som krävde dosminskning var förhöjt ALAT (7,8 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med vorasidenib framgår av tabell 3, nedan, indelade enligt MedDRA-organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Läkemedelsbiverkningar rapporterade hos patienter behandlade med vorasidenib i prövningen INDIGO (studie AG881-C-004) (N = 167)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	mycket vanliga	minskat trombocytantal ^a
Metabolism och nutrition	vanliga	hyperglykemi
		minskad aptit
		hypofosfatemi
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanliga	andnöd
Magtarmkanalen	mycket vanliga	diarré
	vanliga	buksmärtor
Lever och gallvägar	mycket vanliga	gastroesofagal refluxsjukdom
		förhöjt alaninaminotransferas ^a
		förhöjt aspartataminotransferas ^a
		förhöjt gammaglutamyltransferas ^a
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	förhöjt alkaliskt fosfat ^a
	mycket vanliga	utmattning

^a Laboratorieavvikelse definieras som nya eller förvärrade symtom med minst en grad från baslinjen eller när baslinjen är okänd.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Lever och gallvägar

Av de 167 patienter som behandlats med vorasidenib i studien AG881-C-004 fick 18,6 % förhöjt ALAT > 3 gånger ULN och 8,4 % fick förhöjt ASAT > 3 gånger ULN. Bland dessa patienter hade 1,2 % samtidigt förhöjt ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN och totalt bilirubin > 2 gånger ULN. Förhöjda leverenzymerna och bilirubin var övergående och gick tillbaka delvis eller helt efter dosjustering eller permanent utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Liversvikt och levernekros observerades hos en patient som behandlades med vorasidenib, och autoimmun hepatit observerades hos en patient som behandlades med vorasidenib (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering är det sannolikt att toxiciteten visar sig som en försämring av de biverkningar som är förknippade med vorasidenib (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas noga och ges lämplig stödjande vård (se avsnitt 4.2 och 4.4). Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av vorasidenib.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; övriga antineoplastiska medel
ATC-kod: L01XM04

Verkningsmekanism

Vorasidenib är en hämmare som verkar på muterade IDH1- och IDH2-enzym. Hos patienter med astrocytom eller oligodendrogliom kan IDH1- och IDH2-mutationer medföra överproduktion av den onkogen metaboliten 2-hydroxiglutarat (2-HG), vilket medför en nedsatt celldifferentiering som bidrar till onkogenes. Genom hämning av de IDH1- och IDH2-muterade proteinerna med hjälp av vorasidenib hämmas den onormala produktionen av 2-HG, vilket leder till differentiering och minskad förökning av maligna celler. Inga prekliniska studier av har utförts avseende vorasidenibs förmåga att minska tumörers storlek.

Farmakodynamisk effekt

En terapeutisk daglig dos av vorasidenib sågs minska 2-HG-koncentrationen i tumörer hos försökspersoner med IDH1- eller IDH2-muterat gliom.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för vorasidenib utvärderades i prövningen INDIGO, en randomiserad (1:1) dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 som omfattade 331 vuxna och ungdomar ≥ 12 år med en kroppsvikt på ≥ 40 kg. För att vara lämplig som patient i studien krävdes astrocytom eller oligodendrogliom av grad 2 enligt WHO:s kriterier från 2016 med IDH1 R132- eller IDH2 R172-mutation, tidigare kirurgi, inklusive biopsi och delvis eller fullständig resektion, som enda behandling och att inte, enligt prövarens bedömning, vara i behov av omedelbar kemoterapi eller strålbehandling. De patienter som skrevs in hade sjukdom som var MR-bedömlig, mätbar och icke kontrastförstärkt, vilket hade bekräftats av en blindad oberoende granskningskommitté (BIRC). Patienter med centralt bekräftad kontrastförstärkt sjukdom fick skrivas in förutsatt att progressionen var minimal, icke-nodulär, icke-mätbar och oförändrad mellan de två senaste avbildningarna. INDIGO-prövningen exkluderade patienter som fått någon tidigare cancerbehandling, inklusive kemoterapi- eller strålbehandling. IDH1- eller IDH2-mutationsstatus bestämdes prospektivt med hjälp av Oncomine Dx Target Test.

Patienterna randomiserades till att få antingen 40 mg vorasidenib peroralt en gång om dagen, eller motsvarande placebo, fram till radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades efter lokal 1p19q-status (kodeletion eller utan kodeletion) samt tumörens storlek vid baslinjen (diameter ≥ 2 cm eller < 2 cm). Patienter som randomiserats till placebo gavs möjlighet att gå över till att få vorasidenib, efter radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression, förutsatt att de enligt prövarens bedömning inte var i behov av omedelbar kemoterapi- eller strålbehandling.

Det primära effektmåttet var radiografiskt konstaterad progressionsfri överlevnad (PFS) bedömd av en BIRC i enlighet med en modifierad version (endast radiografiskt konstaterad sjukdomsprogression) av RANO-LGG-kriterierna (Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma).

Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika var balanserade mellan behandlingsarmarna. Hos de 168 patienter som randomiserats till vorasidenib var medianåldern 41 år (intervall: 21 till 71 år), varav 98,8 % var i åldrarna 18–64 år. En enda pediatrik patient, 16 år, randomiserades till placebo och ingen patient under 18 år randomiserades till vorasidenib. En majoritet av patienterna var män (60,1 %), 74,4 % var vita, 3,0 % asiater, 1,2 % svarta, 1,2 % övriga, 19,6 % ej angivna och 53,6 % hade en KPS-poäng (Karnofsky Performance Status) på 100, 45,8 % hade en KPS-poäng på 90–80 och 0,6 % hade en KPS-poäng på 70–60. De flesta patienterna hade genomgått minst

1 kirurgiskt ingrepp för gliom (75 %) och 25 % hade genomgått ≥ 2 kirurgiska ingrepp. Båda behandlingsarmarna inräknat hade 95 % av patienterna IDH1 R132-mutation och 5 % IDH2 R172-mutation.

Effektutfallen för PFS sammanfattas i tabell 4 och figur 1.

Tabell 4: Effektutfall för prövningen INDIGO (studie AG881-C-004)

Effektparameter	Voranigo 40 mg per dag (n = 168)	Placebo (n = 163)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal händelser, n (%) progrederande sjukdom dödsfall	47 (28,0) 0	88 (54,0) 0
Median-PFS, månader (95 % KI)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Riskkvot (95 % KI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-värde^c	0,000000067	

Förkortningar: KI = konfidensintervall; NE = obestämt

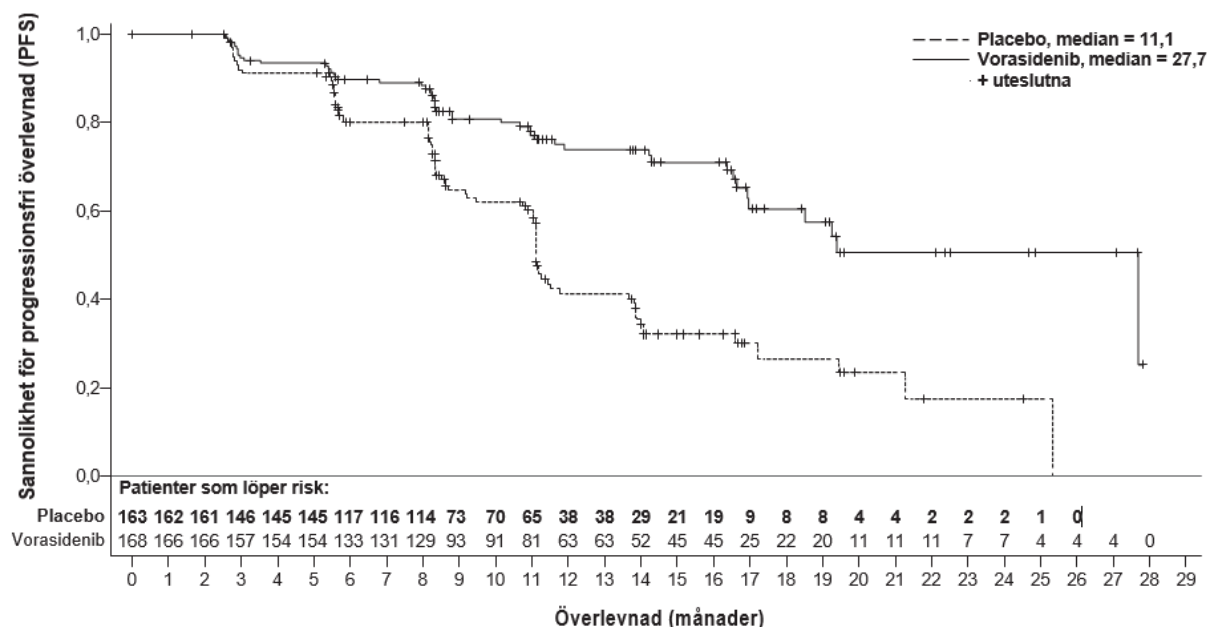
Det fullständiga analysurvalet omfattade samtliga patienter som genomgått randomisering.

^a Konfidensintervallet 95 % för medianen beräknades enligt Brookmeyers och Crowleys metod.

^b Beräknad med Cox proportionella riskmodell justerad för följande stratifieringsfaktorer: 1p19q-status och tumörstorlek vid baslinjen.

^c Beräknad utifrån ett ensidigt stratifierat log-ranktest. PFS testades med en ensidig effekt- α -nivå på 0,000359, baserat på en uppdaterad effektgräns motsvarande 82 % informationsfraktion.

Figur 1: Kaplan–Meier-kurva för progressionsfri överlevnad per BIRC-granskning i prövningen INDIGO



En uppdaterad analys av PFS per BIRC-granskning, utförd på 96 % (N = 158) av händelserna, bekräftade nyttan av vorasidenib jämfört med placebo (riskkvot: 0,35 [95 % KI: 0,25; 0,49]). Vid 24 månader var andelen progressionsfri överlevnad 59 % (95 % KI: 48,4; 67,8) i vorasidenibgruppen och 26 % (95 % KI: 17,9; 35,3) i placebogruppen. Median-PFS gick inte att beräkna (95 % KI: 22,1, NE) för vorasidenibgruppen och var 11,4 månader (95 % KI: 11,1; 13,9) för placebogruppen.

Pediatrisk population

Ungdomar från 12 års ålder till yngre än 18 år

Det finns stöd för användning av vorasidenib till patienter från 12 år till yngre än 18 år, med IDH1- eller IDH2-muterat astrocytom eller oligodendrogliom, eftersom farmakokinetiska data visade att ålder inte hade någon kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken hos vorasidenib (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för vorasidenib har karakteriserats för patienter med lågradigt gliom med en IDH1- eller IDH2-mutation samt för friska försökspersoner. Den farmakokinetiska profilen för vorasidenib är likvärdig för patienter med lågradigt gliom och friska försökspersoner.

Absorption

Efter en enstaka peroral dos på 40 mg var mediantiden till $C_{\max}$ ($T_{\max}$) för vorasidenib 2,0 timmar, geometriskt medelvärde för $C_{\max}$ var 75,4 ng/ml (CV%: 44) och geometriskt medelvärde för AUC var 2 860 h·ng/ml (CV%: 56). Vid steady-state var det geometriska medelvärdet $C_{\max}$ för vorasidenib 133 ng/ml (CV%: 73) och geometriskt medelvärde för AUC var 1 988 h·ng/ml (CV%: 95). Hos flertalet patienter nådde plasmakoncentrationen en ny höjdpunkt inom 24 timmar efter administrering av läkemedlet, men denna var lägre än det $C_{\max}$ som observerats två timmar efter dosering. Även om den absoluta biotillgängligheten inte har fastställts direkt bedöms vorasidenib ha måttlig till hög absorptionsgrad vid intag av 40 mg filmdragerade tabletter.

Akkumulationskvoterna var cirka 3,8 för $C_{\max}$ och 4,4 för AUC. Steady state-nivåer i plasma uppnåddes efter två till tre veckor med dosering en gång om dagen.

Genomsnittlig $C_{\max}$ och AUC för vorasidenib ökade med 3,1 respektive 1,4 gånger när vorasidenib administrerades tillsammans med en fettrik måltid. Administrering av vorasidenib tillsammans med en fettsnål måltid medförde en ökning av $C_{\max}$ och AUC med 2,3 respektive 1,4 gånger (se avsnitt 4.2).

Distribution

Vorasidenib har en genomsnittlig skenbar distributionsvolym på 3 930 l (CV%: 40). Distributionsvolymen för vorasidenib, efter en enstaka intravenös mikrodos på 0,1 mg, är 1 110 l. Plasmaproteinbindningskvoten var 97 procent för vorasidenib och 87 procent för AGI-69460. Både vorasidenib och AGI-69460 uppvisar en preferens för bindning till serumalbumin före surt alfa-1-glykoprotein. För vorasidenib är blod/plasmakvoten 0,87, för AGI-69460 är blod-plasmakvoten 1,38 och för vorasidenib är hjärntumör-plasmakvoten 1,6.

Metabolism

Vorasidenib metaboliseras företrädesvis av CYP1A2 med obetydliga till ringa bidrag från CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5. Andra metaboliseringsvägar än CYP kan bidra med upp till 30 % av clearance av vorasidenib via levern.

AGI-69460 är en aktiv nedströmsmetabolit av vorasidenib. Efter en enstaka peroral dos på 40 mg vorasidenib var observerad $T_{\max}$ för metaboliten AGI-69460 336 timmar, observerat geometriskt medelvärde för $C_{\max}$ 3,32 ng/ml (CV%: 55,6) och geometriskt medelvärde för AUC_{0-t} var 1 172 h·ng/ml (CV%: 61). Vid steady-state var det geometriska medelvärdet för AGI-69460 $C_{\min,ss}$ 111 ng/ml (CV%: 58) och geometriskt medelvärde för AUC_{0-4} på dag 1 i cykel 2 var 190 h·ng/ml (CV%: 90).

Interaktioner

In vitro har vorasidenib en starkt inducerande verkan på känsliga CYP3A4-substrat och en måttligt inducerande verkan på känsliga substrat för CYP2B6 och CYP2C19 (se avsnitt 4.5).

In vitro-data tyder på att vorasidenib är en hämmare av BCRP. Vorasidenib hämmar inte P-glykoprotein (P-gp) och levertransportören organisk anjonisk transportpolypeptid (OATP)1B1. AGI-69460 inhiberar BCRP och OATP1B3 *in vitro*.

Vorasidenib är inte ett substrat för P-gp, BCRP eller levertransportörerna OATP1B1 och OATP1B3.

Eliminering

Cirka 89 % av den administrerade dosen av radioaktivt vorasidenib, formulerat som pulverfylld kapsel med en absolut biotillgänglighet på < 34 %, återfanns på 44 dagar, varav 85 % i feces och 4,5 % i urin. Större delen av den administrerade radioaktivitet som återfanns i feces utgjordes av oförändrat vorasidenib (55 %) medan inget oförändrat vorasidenib detekterades i urin.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för vorasidenib är 238 timmar (CV%: 57), effektiv halveringstid är 63,2 timmar (CV%: 75) och skenbar clearance är 14,0 l/h (CV%: 56).

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter administrering av Voranigo ökade C_{max} och AUC för vorasidenib proportionellt mellan 10 och 40 mg.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på vorasidenibs farmakokinetik har observerats hos äldre patienter upp till 75 år (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²) hade ingen kliniskt signifikant inverkan på farmakokinetiken för vorasidenib. Farmakokinetiken för vorasidenib hos patienter med $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m² eller nedsatt njurfunktion som kräver dialys är inte känd.

Nedsatt leverfunktion

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B) hade ingen kliniskt signifikant inverkan på farmakokinetiken för vorasidenib och AGI-69460. Det förekom inga kliniskt relevanta förändringar av totala eller fria (obundna) vorasidenibkoncentrationer (liknande C_{max} -värden för vorasidenib och en ökning med 26,0 % av AUC_{0-t} för vorasidenib observerades samtidigt med minskad exponering för AGI-69460) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion efter en enstaka peroral dos på 20 mg vorasidenib. Farmakokinetiken för vorasidenib och AGI-69460 hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) är inte känd (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Övrigt

Inga kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken för vorasidenib kunde observeras baserat på ålder (16 till 75 år), ras, etnicitet och kroppsvikt (43,5 till 168 kg). Kvinnliga patienter observerades ha 1,6 gånger högre exponering för vorasidenib jämfört med manliga patienter.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data visade att ålder inte hade någon kliniskt betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för vorasidenib. Exponeringen för vorasidenib väntas vara densamma hos vuxna som hos unga patienter från 12 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De huvudsakliga måltoxiciteterna identifierades under toxicitetsstudier med upprepad dosering, avseende lever, magtarmkanal, hud, njurar, skelettmuskler, reproduktionsorgan och bröstkörtel.

Vorasidenib befanns inte vara gentoxisk i det omvända bakteriella mutationstestet (Ames test) *in vitro*, mikrokärntest *in vitro* på lymfocyter från människa samt mikrokärntest *in vivo* på benmärg från råtta. AGI-69460, dess främsta cirkulerande metabolit, befanns inte vara gentoxisk i Ames test, mikrokärntest *in vitro* på lymfocyter från människa samt mikrokärntest *in vivo* på benmärg från råtta och Comet-analys.

Under en 13 veckor lång studie på apor vid åttadubbel klinisk exponering, observerades hyperplasi av Kupfferceller vid primär obduktion, vilken förvärrades efter en återhämtningsperiod. Toxicitetsstudier på råtta tydde dessutom på hormonrubbnings. Dylika fynd kan tyda på en möjlig karcinogen risk. Inga karcinogenicitetsstudier har ännu utförts med vorasidenib.

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med vorasidenib. Inverkan på reproduktionsorganen konstaterades efter administrering av vorasidenib till råtta under toxicitetsstudier med upprepad dosering. Biverkningar på reproduktionsorganen hos honor omfattade atrofi i äggstockar, livmoder, livmoderhals och vagina samt variationer i östruscykeln. Hos hanråttor konstaterades effekter på epididymis (celldebris), sädesblåsa/prostata (atrofi) samt testiklar (vikt, tubulär degeneration). Dessa fynd observerades vid den lägsta testade dosen på 5 mg/kg/dag i en 13 veckor lång studie på råtta, vilket medförde en exponeringsnivå 26 gånger högre än exponeringen hos människa vid en daglig dos på 50 mg.

Vorasidenib medförde embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor och kaniner (högre incidens av resorptioner, försenad benbildning, visceral missbildningar av njurar och testiklar hos råtta). Dessa effekter uppkom vid doser som var högre än vad patienter får som en terapeutisk daglig dos. Exponeringskvoterna vid NOAEL för embryofetal utveckling hos råtta och kanin var 8,0 till 28,5 respektive 1,1 till 4,9 på dräktighetsdag 6 och 17 för råtta respektive 6 och 19 för kanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

mikrokristallin cellulosa (E460)
kroskarmellosnatrium
silicifierad mikrokristallin cellulosa (innehåller mikrokristallin cellulosa och kolloidal vattenfri kiseldioxid)
magnesiumstearat (E470b)
natriumlaurilsulfat (E487)

Tablettens filmdragering

hypromellos
titandioxid (E171)
laktosmonohydrat
makrogol (E1521)

Tryckfärg

svart järnoxid (E172)
propylenglykol (E1520)
hypromellos (E464)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit burk av HDPE med barnskyddande förslutning av polypropen (PP) och induktionsvärmeförseglad film av polyeten (PE) innehållande tre HDPE-behållare med torkmedel av kiselgel. Förpackning med 30 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Patienterna ska avrådas från att svälja det torkmedel av kiselgel som finns i tablettburken.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter
vorasidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt innehåll kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1912/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voranigo 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter
vorasidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt innehåll kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1912/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Voranigo 40 mg filmdragerade tabletter
vorasidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt innehåll kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1912/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Voranigo 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Voranigo 40 mg filmdragerade tabletter
vorasidenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Ej använt innehåll kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Les Laboratoires Servier

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1912/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Voranigo 10 mg filmdragerade tabletter

Voranigo 40 mg filmdragerade tabletter

vorasidenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Voranigo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Voranigo
3. Hur du tar Voranigo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Voranigo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Voranigo är och vad det används för

Vad Voranigo är och hur det fungerar

Voranigo är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen vorasidenib.

Det används vid behandling av hjärncancerformerna astrocytom och oligodendrogliom hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder, med en kroppsvikt på minst 40 kg, som endast genomgått kirurgi och inte är i omedelbart behov av strålbehandling eller kemoterapi (cytostatikabehandling).

Läkemedlet används endast när cancercellerna har förändringar (mutationer) i de gener som styr bildning av proteinerna IDH1 och IDH2. Innan behandlingen påbörjas kommer ett test utföras för att se om cellerna har denna mutation. Proteinerna IDH1 och IDH2 spelar en viktig roll för cellernas energiproduktion, och när *IDH1*- eller *IDH2*-genen är muterad förändras dessa proteiner och fungerar inte som de ska. Detta medför cellförändringar som kan leda till utvecklingen av cancer.

Vorasidenib, den aktiva substansen i Voranigo, blockerar de onormala IDH1- och IDH2-proteinerna. Hos patienter med hjärncancerformerna astrocytom och oligodendrogliom fungerar inte dessa proteiner som de ska, vilket medför en överproduktion av substansen 2-hydroxiglutarat (2-HG), som i sin tur spelar en roll för processen där vanliga celler förvandlas till cancerceller. Genom att blockera dessa proteiner hindrar vorasidenib den onormala produktionen av 2-HG, vilket bidrar till att sakta ned eller stoppa cancers tillväxt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Voranigo

Ta inte Voranigo

- om du är allergisk mot vorasidenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Voranigo

- om du har problem med njurarna
- om du har problem med levern.

Kontroll av leverns funktion

Voranigo kan påverka funktionen hos din lever. Läkaren tar blodprover för att kontrollera din leverfunktion innan du påbörjar behandling med Voranigo och vid behov under behandlingens gång. Vid behov kan läkaren sänka dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande tecken och symtom som kan tyda på leverproblem:

- gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulsot)
- mörk, "tefärgad" urin
- nedsatt aptit
- smärta på högra sidan i övre delen av magen
- svaghetskänsla eller stark utmattning.

Graviditet och preventivmedel

Detta läkemedel kan skada det ofödda barnet under graviditeten. Kvinnor som kan bli gravida ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst två månader efter att behandlingen har upphört.

Män som använder Voranigo ska också använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst två månader efter att behandlingen har upphört, om de har en partner som kan bli gravid (se avsnittet "Preventivmedel för kvinnor och män").

Barn

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Voranigo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att Voranigo kan påverka funktionen hos andra läkemedel och att vissa läkemedel kan påverka funktionen hos Voranigo.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av de läkemedel som räknas upp nedan.

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar av Voranigo genom att öka halten av Voranigo i blodet:

- **ciprofloxacin** (används för att behandla bakterieinfektioner)
- **fluvoxamin** (används för att behandla depression).

Följande läkemedel kan minska Voranigos effektivitet genom att minska halten av Voranigo i blodet:

- **rifampicin** (används för att behandla tuberkulos eller vissa andra infektioner)
- **fenytoin** (används för att behandla epilepsi).

Voranigo kan minska effektiviteten av följande läkemedel genom att minska halten av dem i blodet:

- **alfentanil** (narkosmedel som används vid kirurgi)
- **karbamazepin, fosfenytoin, fenobarbital, fenytoin** (används för att behandla krampanfall)

- **ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus** (läkemedel som används för att kontrollera kroppens immunsvär efter en organtransplantation)
- **fentanyl** (används mot svår smärta)
- **pimozid** (används för att behandla onormala tankar och känslor)
- **kinidin** (används för att behandla onormal hjärtrytm)
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoxifen** (används för att behandla vissa former av cancer)
- **buspiron** (används för att behandla sjukdomar i nervsystemet och/eller för att lindra ångest)
- **darunavir, sakvinavir, tipranavir** (läkemedel som används för att behandla HIV-infektion)
- **midazolam, triazolam** (används som sömnmedel och/eller för att lindra ångest)
- **amitriptylin, dosulepin, imipramin, trimipramin** (används för att behandla depression)
- **bupropion** (används som hjälp att sluta röka)
- **celecoxib** (används för att behandla ledinflammation)
- **repaglinid** (används för att behandla diabetes)
- **rosuvastatin** (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- **valproinsyra** (används för att behandla epilepsi)
- **warfarin** (används för att behandla blodproppar)
- **hormonella preventivmedel** (läkemedel som används för att förhindra graviditet, exempelvis p-piller). Se avsnittet ”Preventivmedel för kvinnor och män” nedan.

Det kan finnas fler läkemedel som kan påverka eller påverkas av Voranigo än de som nämns här. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Graviditet

Voranigo ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Om du är en kvinna som kan få barn ska läkaren utföra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel. Kontakta genast läkare eller sjuksköterska om du blir gravid medan du tar Voranigo.

Preventivmedel för kvinnor och män

Voranigo ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Kvinnor som kan bli gravida och män med partner som kan bli gravid måste använda effektivt preventivmedel för att undvika graviditet under behandlingen med Voranigo och i minst två månader efter den sista dosen. Voranigo kan förhindra hormonella preventivmedel (exempelvis p-piller, p-plåster eller p-stav) från att fungera som de ska. Om du eller din partner använder ett hormonellt preventivmedel måste du också använda en barriärmetod (exempelvis kondom eller pessär) för att undvika graviditet.

Tala med läkare eller sjuksköterska om vilka preventivmedel som passar bäst för dig och din partner.

Amning

Det är okänt om Voranigo utsöndras i bröstmjölk. Amma inte medan du tar Voranigo och under minst två månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Voranigo kan påverka din förmåga att få barn. Tala med läkare för råd innan du använder Voranigo.

Körförmåga och användning av maskiner

Voranigo förväntas inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Voranigo innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (som finns i mjölk och mejeriprodukter). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Voranigo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Voranigo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos till vuxna och ungdomar (12 år eller äldre) är:

- För patienter som väger minst 40 kg, ta **40 mg (en 40 mg-tablett)** en gång om dagen.
- Patienter som väger mindre än 40 kg ska inte ta Voranigo.

Om du får vissa biverkningar medan du tar Voranigo (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar") kan läkaren behöva sänka dosen eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent. Ändra inte dosen och sluta inte ta Voranigo utan att först tala med läkaren.

Hur och när du tar Voranigo

- Voranigo tas via munnen en gång om dagen. Du ska försöka ta läkemedlet vid samma tidpunkt varje dag.
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Tabletten får inte delas, krossas eller tuggas. Om du inte sväljer tabletten hel kanske du inte får full dos.
- Ät ingen mat minst två timmar före och en timme efter att du tagit tabletten.
- Om du kräks efter att ha tagit din vanliga dos ska du inte ta någon extra dos. Ta nästa dos när det är dags enligt schemat.

Svälj inte torkmedelspaketet som finns i burken.

Om du har tagit för stor mängd av Voranigo

Om du av misstag tagit för många tabletter, vänd dig omedelbart till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Du kan behöva akut läkarvård.

Om du har glömt att ta Voranigo

Se noga till att inte missa någon dos av Voranigo. Om du har missat en dos med mindre än sex timmar ska du ta den så snart du kommer ihåg och ta nästa dos när det är dags enligt schemat. Om du har missat en dos med mer än sex timmar, ska du hoppa över den dosen och sedan ta nästa dos när det är dags enligt schemat.

Om du slutar att ta Voranigo

Sluta inte att ta Voranigo förrän din läkare säger åt dig att göra det. Det är viktigt att ta Voranigo varje dag så länge som läkaren ordinerat det till dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar:

Allvarliga biverkningar

Om du får allvarliga biverkningar, sluta att ta detta läkemedel och tala genast med läkare. Läkaren kan behöva sänka dosen, göra uppehåll i behandlingen eller avsluta behandlingen helt.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- förhöjda halter av leverenzymmer i blodet, vilket kontrolleras genom blodprover (se avsnitt 2, "Kontroll av leverns funktion").

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- buksmärtor (ont i magen)
- diarré
- minskat antal blodplättar (blodkroppar som hjälper blodet att levera sig och kontrolleras genom blodprover) vilket kan leda till blödning eller blåmärken.
- trötthet
- yrsel.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- förhöjda blodsockernivåer (hyperglykemi)
- minskad aptit
- låga fosfatnivåer i blodet (hypofosfatemi), vilket kontrolleras genom blodprover och kan medföra förvirring eller muskelsvaghet
- andnöd
- sjukdom som innebär att magsyra tränger upp i matstruben.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Voranigo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burkens etikett och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: En filmdragerad tablett innehåller 10 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).
- Voranigo 40 mg: En filmdragerad tablett innehåller 40 mg vorasidenib (som hemicitronsyra, hemihydrat).

Övriga innehållsämnen är:

- tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium, silicifierad mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat (E470b) och natriumlaurilsulfat (E487)
- filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), laktosmonohydrat och makrogol (E1521)
- tryckfärg: svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och hypromellos (E464)

Se avsnitt 2, ”Voranigo innehåller laktos” och ”Voranigo innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

10 mg filmdragerade tabletter

- Vita till benvita, runda tabletter, präglade med ”10” på ena sidan.

40 mg filmdragerade tabletter

- Vita till benvita, avlånga tabletter, präglade med ”40” på ena sidan.

Voranigo tillhandahålls i en plastburk med barnskyddande förslutning innehållande 30 filmdragerade tabletter och tre behållare med torkmedel. Burkarna är förpackade i kartonger. Varje kartong innehåller en burk.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.