

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Voranigo 10 mg filmom obalené tablety  
Voranigo 40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Voranigo 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

*Pomocná látka so známym účinkom:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 0,60 mg laktózy (pozri časť 4.4).

### Voranigo 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

*Pomocná látka so známym účinkom:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy, čo zodpovedá 2,39 mg laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

### Voranigo 10 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele okrúhle tablety s priemerom 6 mm, s potlačou „10“ na jednej strane.

### Voranigo 40 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, podlhovasté tablety s dĺžkou 14,8 mm a šírkou 6,3 mm, s potlačou „40“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Voranigo ako monoterapia je indikovaný na liečbu prevažne kontrast nevyčytávajúceho (*non-enhancing*) astrocytómu alebo oligodendrogliómu druhého stupňa s mutáciou IDH1 R132 alebo IDH2 R172 u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40

kg, ktorí podstúpili len chirurgický zákrok a bezprostredne nepotrebnú rádioterapiu alebo chemoterapiu (pozri časť 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Pacienti musia mať pred užívaním lieku Voranigo potvrdenú mutáciu izocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132 alebo izocitrátdehydrogenázy-2 (IDH2) R172 pomocou vhodného diagnostického testu. Prítomnosť mutácie IDH1 R132 alebo IDH2 R172 má byť posúdená pomocou *in vitro* diagnostiky (IVD) s označením CE s príslušným určeným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, mutácia IDH1 R132 alebo IDH2 R172 má byť posúdená alternatívnym overeným testom.

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Voranigo u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších je 40 mg raz denne pre pacientov s hmotnosťou najmenej 40 kg. U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg nie je možné odporučiť dávku, pretože nie sú dostupné žiadne klinické údaje pre pacientov v tejto populácii.

Liečba má pokračovať tak dlho, ako je klinický prínos pozorovaný alebo kým pacient liečbu už nebude tolerovať.

### Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky alebo nebude užitá v obvyklom čase, tableta sa má užiť čo najskôr do 6 hodín od vynechanej dávky. Nasledujúca dávka sa má užiť v pravidelnom plánovanom čase.

Ak dôjde k vynechaniu dávky o viac ako 6 hodín, táto dávka sa má vynechať a nasledujúca dávka sa má užiť v pravidelnom plánovanom čase.

Ak dôjde k vyvráteniu dávky, nemajú sa užiť náhradné tablety. V nasledujúci deň sa majú tablety užiť ako obvykle.

### Bezpečnostné opatrenia pred podávaním a monitorovanie

Kompletný krvný obraz a krvné biochemické testy vrátane pečenej enzýmov sa majú vyhodnotiť pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých 2 mesiacov a potom raz mesačne počas prvých 2 rokov liečby a následne podľa klinickej indikácie. Niektorí pacienti môžu vyžadovať častejšie a priebežné monitorovanie (pozri časť 4.4).

### Úprava dávky pri nežiaducich reakciách

Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti sa môže vyžadovať prerušenie alebo zníženie dávky. Odporúčané úrovne zníženia dávky sú uvedené v tabuľke č. 1.

**Tabuľka č. 1: Odporúčané úrovne zníženia dávky**

Úroveň dávky	Dávka a časový plán	Počet a sila tabliet
Počiatočná dávka	40 mg raz denne	Jedna 40 mg tableta/raz denne
Prvé zníženie dávky	20 mg raz denne	Dve 10 mg tablety/raz denne
Druhé zníženie dávky	10 mg raz denne	Jedna 10 mg tableta/raz denne

Odporúčané úpravy dávky lieku Voranigo a manažment nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke č. 2.

**Tabuľka č. 2: Odporúčané úpravy dávky lieku Voranigo pri nežiaducich reakciách a manažment nežiaducich reakcií**

Nežiaduca reakcia	Stupeň závažnosti <sup>a</sup>	Manažment a úpravy dávkovania
Hepatotoxicita (Zvýšenie ALT alebo AST) (pozri časť 4.4)	1. stupeň Zvýšenie ALT alebo AST > ULN na 3 x ULN <i>bez</i> súbežného zvýšenia celkového bilirubínu >2 x ULN	Pokračujte v liečbe liekom Voranigo v súčasnej dávke. Týždenne monitorujte pečeňové enzýmy až do zotavenia na < 1. stupeň
	2. stupeň ALT alebo AST > 3 až 5 x ULN <i>bez</i> súbežného celkového bilirubínu >2 x ULN	<u>Prvý výskyt:</u> Podávanie lieku Voranigo pozastavte a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa, kým nedôjde k uzdraveniu na ≤ 1 stupeň alebo na východiskovú hodnotu. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zotavenie za ≤ 28 dní, obnovte Voranigo v rovnakej dávke.</li> <li>• Zotavenie za &gt; 28 dní, obnovte podávanie lieku Voranigo v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).</li> </ul> <u>Opätovný výskyt:</u> Podávanie lieku Voranigo pozastavte a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa až do zotavenia na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu a pokračujte v podávaní lieku Voranigo v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).
	3. stupeň ALT alebo AST > 5 až 20 x ULN <i>bez</i> súbežného celkového bilirubínu > 2 x ULN	<u>Prvý výskyt:</u> Podávanie lieku Voranigo pozastavte a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa, kým nedôjde k uzdraveniu na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zotavenie za ≤ 28 dní, obnovte podávanie lieku Voranigo v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).</li> <li>• Ak nedôjde k zotaveniu za ≤ 28 dní, natrvalo ukončíte podávanie lieku Voranigo.</li> </ul> <u>Opätovný výskyt:</u> Natrvalo ukončíte liečbu liekom Voranigo a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa až do zotavenia na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.
	2. alebo 3. stupeň Akákoľvek ALT alebo AST > 3 až 20 x ULN <i>so</i> súbežným celkovým bilirubínom > 2 x ULN pri absencii jasného alternatívneho vysvetlenia. <sup>b</sup>	Natrvalo ukončíte liečbu liekom Voranigo a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa až do zotavenia na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.
	4. stupeň Akákoľvek ALT alebo AST > 20 x ULN	Natrvalo ukončíte liečbu liekom Voranigo a monitorujte pečeňové enzýmy dvakrát do týždňa až do zotavenia na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.
Ostatné nežiadúce reakcie	3. stupeň	<u>Prvý výskyt:</u> Podávanie lieku Voranigo pozastavte, kým nedôjde k uzdraveniu na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračujte v podávaní lieku Voranigo v zníženej dávke (pozri tabuľku 1).</li> </ul> <p><u>Opätovný výskyt:</u> Natrvalo ukončíte liečbu liekom Voranigo.</p>
	4. Stupeň	Natrvalo ukončíte liečbu liekom Voranigo.

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, ULN = horná hranica normálneho rozsahu (*upper limit of normal*)

<sup>a</sup> Nežiaduce reakcie klasifikované podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE) verzia 5.0.

<sup>b</sup> Ak sa zistí alternatívna etiológia, zvážte obnovenie liečby liekom Voranigo v zníženej dávke (pozri tabuľku 1) po ústupe na 1. stupeň alebo východiskovú hodnotu.

## Osobitné populácie

### *Starší ľudia*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $> 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča žiadna úprava počiatočnej dávky. Farmakokinetika vorasidenibu a metabolitu AGI-69460 neboli skúmané u pacientov s eGFR  $\leq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu. Vorasidenib sa nemá používať u pacientov s eGFR  $\leq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo u pacientov, ktorí potrebujú dialýzu (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou a so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughove triedy A a B) sa neodporúča žiadna úprava počiatočnej dávky. Farmakokinetika vorasidenibu a AGI-69460 nebola skúmaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C). Vorasidenib sa má používať opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí vo veku 12 rokov až  $< 18$  rokov (pozri časť 5.1).

## Spôsob podávania

Voranigo je určené na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať raz denne približne v rovnakom čase. Pacienti nemajú jesť najmenej 2 hodiny pred užitím a 1 hodinu po užití lieku Voranigo (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody a nemajú sa deliť, drviť ani žuvať, keďže nie sú k dispozícii údaje, ktoré by potvrdzovali podobnú biologickú dostupnosť lieku pri manipulácii s tabletami.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Hepatotoxicita

U pacientov liečených vorasidenibom boli v kľúčovej klinickej štúdií alebo v rámci skúseností po uvedení lieku na trh hlásené prípady hepatotoxicity indukovanej liekom, vrátane závažných prípadov zlyhania pečene, nekrózy pečene a akútnej hepatitídy (pozri časť 4.8).

Pečeňové enzýmy (vrátane ALT, AST a gama-glutamyltransferázy (GGT)) a celkový bilirubín sa musia monitorovať pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov liečby a potom raz mesačne počas prvých 2 rokov liečby a potom podľa klinických indikácií. V prípade zvýšenia ALT alebo  $AST \leq 3$ -násobok ULN, zväžte týždenné monitorovanie. Na základe závažnosti abnormalít pečeňových enzýmov prerušte liečbu, znížte dávku alebo natrvalo ukončíte liečbu (pozri časť 4.2).

### Riziko karcinogenity

Zistenia na zvieratách môžu naznačovať potenciálne karcinogénne riziko (najmä v pečeni, pozri časť 5.3). Štúdie karcinogenity zatiaľ neboli vykonané a údaje o dlhodobej klinickej bezpečnosti sú nedostatočné. Preto nebolo možné vylúčiť riziko karcinogenity u ľudí.

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Vorasidenib môže pri podaní tehotnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Pred začatím liečby liekom Voranigo sa u žien vo fertilnom veku odporúča vykonať tehotenské testy. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Ženám, ktoré plánujú počať dieťa, sa má odporučiť, aby vyhľadali reprodukčné poradenstvo.

Vorasidenib môže znižovať plazmatické koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, a preto sa počas liečby a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke odporúča súbežné používanie bariérovej antikoncepcijnej metódy (pozri časti 4.5 a 4.6).

### Mužskí pacienti

Muži s partnerkami vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Muži majú pred liečbou vyhľadať radu ohľadom kryokonzervácie spermií (pozri časť 4.6).

### Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť vorasidenibu neboli stanovené u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C). Vorasidenib sa má používať opatrne u pacientov s už existujúcou ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) a táto populácia pacientov má byť starostlivo monitorovaná (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika a bezpečnosť vorasidenibu sa neskúmali u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $eGFR \leq 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu. Vorasidenib sa u týchto pacientov nemá používať (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Laktóza

Voranigo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, intolerancie galaktózy, galaktozémie alebo glukózovo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe *in vitro* experimentov je vorasidenib silným induktorom aktivácie receptora pregnan X (PXR) a môže ovplyvniť plazmatickú expozíciu súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované alebo transportované enzýmami alebo transportérmi, ktorých expresia je sprostredkovaná PXR.

### Vplyv iných liekov na vorasidenib

#### *Silné inhibítory CYP1A2*

Súbežné podávanie vorasidenibu so silnými inhibítormi CYP1A2 (fluvoxamín a ciprofloxacín) môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu vorasidenibu. Počas liečby vorasidenibom sa treba vyhnúť súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP1A2 a zvážiť alternatívnu liečbu, ktorá nie je silným inhibítorom CYP1A2.

V štúdií liekových interakcií *in vivo* sa pri súbežnom podávaní 20 mg vorasidenibu so silným inhibítorom CYP1A2 (500 mg ciprofloxacínu dvakrát denne počas 14 dní) zvýšila maximálna plazmatická koncentrácia vorasidenibu ( $C_{max}$ ) o 29 % a plocha pod krivkou časovej plazmatickej koncentrácie (AUC) o 153 %.

#### *Stredne silné induktory CYP1A2*

Pri súbežnom podávaní vorasidenibu so stredne silnými induktormi CYP1A2 (fentyoín a rifampicín) sa môže znížiť koncentrácia vorasidenibu v plazme. Počas liečby liekom Voranigo sa má zvážiť alternatívna liečba liekmi, ktoré nie sú stredne silnými induktormi CYP1A2.

#### *Látky redukujúce žalúdočnú kyselinu*

Po súbežnom podávaní vorasidenibu s látkou redukujúcou žalúdočnú kyselinu omeprazolom neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vorasidenibu.

### Účinok vorasidenibu na iné lieky

#### *Substráty cytochrómu P450 (CYP) s úzkym terapeutickým indexom*

Pri súbežnom podávaní vorasidenibu so substrátmi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (vrátane, ale nie výlučne, amytriptylínu, alfentanilu, karbamazepínu, cyklosporínu, dosulepínu, everolimu, fentanyl, fosfentyoínu, ifosfamidu, imipramínu, fenobarbitalu, fentyoínu, pimozidu, chinidínu, sirolimu, takrolimu, tamoxifénu, trimipramínu, kyseliny valproovej a warfarínu) sa môžu znížiť koncentrácie týchto liekov v plazme. U pacientov užívajúcich vorasidenib je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu týchto enzýmových substrátov s úzkym terapeutickým indexom.

#### *Citlivé substráty enzýmov CYP bez úzkeho terapeutického indexu*

Pri súbežnom podávaní vorasidenibu s citlivými substrátmi substrátmi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP3A4 bez úzkeho terapeutického indexu (vrátane, ale nie výlučne, bupropiónu, buspirónu, celekoxibu, darunaviru, ibrutinibu, midazolamu, repaglinidu, sakvinaviru, tipranaviru a triazolamu) sa môžu znížiť koncentrácie týchto liekov v plazme. Počas liečby liekom Voranigo sa má zvážiť alternatívna liečba liekmi, ktoré nie sú citlivými substrátmi týchto enzýmov.

#### *Interakcie s transportérmi*

*In vitro* je vorasidenib inhibítorom proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) (pozri časť 5.2). Pri podávaní vorasidenibu so substrátmi BCPR (vrátane, ale nie výlučne rosuvastatínu) je potrebné postupovať s opatrnosťou.

## *Hormonálna antikoncepcia*

Vorasidenib môže znižovať plazmatické koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, a preto sa počas liečby a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke odporúča súbežné používanie bariérovej antikoncepcnej metódy (pozri časti 4.4 a 4.6).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pred začatím liečby liekom Voranigo sa u žien vo fertilnom veku odporúča vykonať tehotenské testy (pozri časť 4.4).

Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Voranigo a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu. Keďže sa neskúmal vplyv vorasidenibu na metabolizmus a účinnosť systematicky pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, ako druhá forma antikoncepcie sa majú použiť bariérové metódy, aby sa zabránilo otehotneniu (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Tehotenstvo

O použití vorasidenibu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je ich množstvo obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na embryofetálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vorasidenib sa nesmie používať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku alebo mužov s partnerkami vo fertilnom veku je potrebné informovať o možnom riziku pre plod.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa vorasidenib a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Počas liečby a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke sa má dojčenie prerušiť.

#### Fertilita

Neexistujú údaje o vplyve vorasidenibu na fertilitu u ľudí. V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou na samcoch a samiciach zvierat sa zaznamenali účinky na reprodukčné orgány (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto účinkov nie je známy. Pacientom a pacientkam, ktorí plánujú počať dieťa, sa má odporučiť, aby vyhľadali reprodukčné poradenstvo a muži sa majú pred liečbou poradiť ohľadom kryokonzervácie spermií. (pozri časť 4.4).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Vorasidenib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami vrátane abnormálnych výsledkov laboratórnych testov boli zvýšenie hladiny ALT (59,3 %), zvýšenie hladiny AST (45,5 %), zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy (GGT) (37,7 %), únava (36,5 %) a hnačka (24,6 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami  $\geq 3$ . stupňa boli zvýšenie hladiny ALT (9,6 %), zvýšenie hladiny AST (4,2 %) a zvýšenie hladiny GGT (3,0 %).

Závažné nežiaduce reakcie vo forme zlyhania pečene, autoimunitnej hepatitídy a zvýšenej hladiny ALT sa vyskytli u 0,6 % pacientov, ktorí užívali Voranigo.

Trvalé ukončenie liečby vorasidenibom z dôvodu zvýšenej hladiny ALT  $\geq 3$ . stupňa bolo hlásené u 3,0 % pacientov a z dôvodu autoimunitnej hepatitídy u 0,6 % pacientov.

K prerušeniu dávky kvôli nežiaducej reakcii došlo u 18,6 % pacientov liečených vorasidenibom. Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie vyžadujúce prerušenie dávkovania patrili zvýšenie hladiny ALT (14,4 %) a zvýšenie hladiny AST (6,0 %).

Dávka vorasidenibu sa kvôli nežiaducej reakcii znížila u 9,6 % pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou vyžadujúcou zníženie dávky bolo zvýšenie hladiny ALT (7,8 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sú odvodené z údajov zo štúdie INDIGO ([N = 167]) a zo skúseností po uvedení lieku Voranigo na trh.

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených vorasidenibom sú uvedené nižšie v tabuľke č. 3 podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených vorasidenibom**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Zníženie počtu krvných doštičiek <sup>a</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hyperglykémia
		Znížená chuť do jedla
		Hypofosfatémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závraty
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Gastroezofageálna refluxná choroba
		Zvýšená alanínaminotransferáza <sup>a</sup>
		Zvýšená aspartátaminotransferáza <sup>a</sup>
	Časté	Zvýšená gama-glutamyltransferáza <sup>a</sup>
		Zvýšený bilirubín v krvi <sup>a</sup>
	Menej časté	Zlyhanie pečene
		Autoimunitná hepatitída
		Nekróza pečene
	Neznáme	Poškodenie pečene indukované liekom*
		Akútna hepatitída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava

\* Identifikované počas užívania po uvedení lieku na trh.

<sup>a</sup> Laboratórna abnormalita je definovaná ako nová alebo zhoršená aspoň o jeden stupeň oproti východiskovej hodnote alebo východisková hodnota nie je známa.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Hepatotoxicita

V štúdií INDIGO sa u 18,6 % zo 167 pacientov liečených vorasidenibom vyskytlo zvýšenie ALT > 3-násobok ULN a u 8,4 % sa vyskytlo zvýšenie AST > 3-násobok ULN. Spomedzi týchto pacientov malo 1,2 % súbežné zvýšenie ALT alebo AST > 3-násobok ULN a celkového bilirubínu > 2-násobok ULN. Zvýšenia pečeňových enzýmov a bilirubínu boli prechodné a zlepšili sa alebo ustúpili po úprave dávky alebo trvalom prerušení liečby (pozri časti 4.2 a 4.4). Medián času do nástupu prvého výskytu zvýšených hodnôt AST a ALT (akéhokolvek stupňa) bol 85,0 dňa (rozpätie: 14 – 451 dní) a 57,0 dňa (rozpätie: 1 – 506 dní). Každá z nasledujúcich nežiaducich reakcií – zlyhanie pečene, nekróza pečene a autoimunitná hepatitída – bola v štúdií INDIGO pri vorasidenibe hlásená raz (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania je pravdepodobné, že toxicita sa prejaví ako zhoršenie nežiaducich reakcií spojených s vorasidenibom (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a má im byť poskytnutá vhodná podporná starostlivosť (pozri časti 4.2 a 4.4). Na predávkovanie vorasidenibom neexistuje žiadna špecifická protilátka.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické lieky; iné antineoplastické lieky  
ATC kód: L01XM04

### Mechanizmus účinku

Vorasidenib je duálny inhibítor s malou molekulou, ktorý sa zameriava na mutované enzýmy IDH1 a IDH2. U pacientov s astrocytómom alebo oligodendrogliómom vedú mutácie IDH1 a IDH2 k nadmernej produkcii onkogénneho metabolitu 2-hydroxyglutarátu (2-HG), čo má za následok poruchu diferenciácie buniek a zvýšenú proliferáciu buniek prispievajúcu k onkogenéze. Priamou inhibíciou aktivity IDH1- a IDH2-mutovaných proteínov vorasidenibom sa inhibuje abnormálna produkcia 2-HG, čo vedie k diferenciácii malígnych buniek a zníženiu proliferácie buniek. Predklinické štúdie skúmajúce schopnosť vorasidenibu zmenšiť veľkosť nádoru neboli vykonané.

### Farmakodynamické účinky

U osôb s gliómom s mutovaným IDH1 alebo IDH2 sa pozorovalo, že terapeutická denná dávka vorasidenibu znižuje koncentráciu 2-HG v nádore.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť vorasidenibu sa hodnotila v skúšaní INDIGO (štúdia AG881-C-004), randomizovanej (1:1), multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 u 331 dospelých a dospievajúcich vo veku  $\geq 12$  rokov s hmotnosťou  $\geq 40$  kg. Spôsobilí boli tí pacienti, ktorí mali astrocytóm alebo oligodendroglióm 2. stupňa podľa kritérií WHO z roku 2016 s mutáciou IDH1 R132

alebo mutáciou IDH2 R172, podstúpili operáciu, vrátane biopsie, neúplnej alebo úplnej resekcie, ako jedinou liečbu a podľa uváženia skúšajúceho nepotrebovali bezprostredne chemoterapiu alebo rádioterapiu. Do štúdie sa mohli zaradiť aj pacienti, ktorí mali ochorenie hodnotiteľné MRI, merateľné, kontrast nevychytávajúce, čo potvrdila zaslepená nezávislá kontrolná komisia (BIRC). Pacienti s centrálnou potvrdeným kontrast vychytávajúcím ochorením mohli byť zaradení do štúdie za predpokladu, že zväčšenie bolo minimálne, nebolo nodulárne, nebolo merateľné a nezmenilo sa medzi dvoma poslednými MRI snímkami. Zo štúdie INDIGO boli vylúčení pacienti, ktorí predtým podstúpili protirakovinovú liečbu vrátane chemoterapie alebo rádioterapie. Stav mutácie IDH1 alebo IDH2 sa vopred stanovil pomocou testu Oncomine Dx Target Test.

Pacienti boli randomizovaní k užívaniu buď vorasidenib 40 mg perorálne raz denne, alebo zodpovedajúceho placeba až do rádiografickej progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokálneho stavu 1p19q (ko-deletovaný alebo neko-deletovaný) a východiskovej veľkosti nádoru (priemer  $\geq 2$  cm alebo  $< 2$  cm). Pacienti, ktorí boli randomizovaní na užívanie placeba, mohli prejsť na vorasidenib po zdokumentovanej rádiografickej progresii ochorenia, za predpokladu, že podľa uváženia skúšajúceho nepotrebovali okamžitú chemoterapiu alebo rádioterapiu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo rádiografické prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (*blinded independent review committee*, BIRC) podľa modifikovaných kritérií hodnotenia odpovede v neuroonkológii pre gliómy nízkeho stupňa (RANO-LGG) (len rádiografická progresia).

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov boli v jednotlivých liečebných skupinách vyvážené. Spomedzi 168 pacientov randomizovaných na liečbu vorasidenibom bol medián veku 41 rokov (rozsah: 21 až 71 rokov), pričom 98,8 % pacientov bolo vo veku 18 až 64 rokov. Jeden pediatrický pacient vo veku 16 rokov bol náhodne zaradený do skupiny s placebom a žiadny pacient mladší ako 18 rokov nebol náhodne zaradený do skupiny s vorasidenibom. Väčšina pacientov boli muži (60,1 %), 74,4 % boli belosi, 3,0 % aziati, 1,2 % černosi, 1,2 % iní, 19,6 % neuvedené a 53,6 % malo skóre Karnofského výkonnostného stavu (*Karnofsky performance status*, KPS) 90 – 80 a 0,6 % malo KPS skóre 70 – 60. Väčšina pacientov absolvovala aspoň 1 predchádzajúcu operáciu gliómu (75 %) a 25 % absolvovalo  $\geq 2$  predchádzajúce operácie. V oboch skupinách malo 95 % pacientov mutáciu R132 a 5 % pacientov malo mutáciu R172.

Výsledky účinnosti z hľadiska PFS sú zhrnuté v tabuľke č. 4 a na obrázku č. 1.

**Tabuľka č. 4: Výsledky účinnosti v skúšaní INDIGO (štúdia AG881-C-004)**

Parameter účinnosti	VORANIGO 40 mg denne (n = 168)	Placebo (n = 163)
<b>Prežívanie bez progresie (PFS)</b>		
<b>Počet udalostí, n (%)</b>		
Progresívne ochorenie	47 (28,0)	88 (54,0)
Smrť	0	0
<b>Medián PFS, mesiace (95 % CI)<sup>a</sup></b>	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
<b>Pomer rizika (95 % CI)<sup>b</sup></b>	0,39 (0,27; 0,56)	
<b>p-hodnota<sup>c</sup></b>	0,000000067	

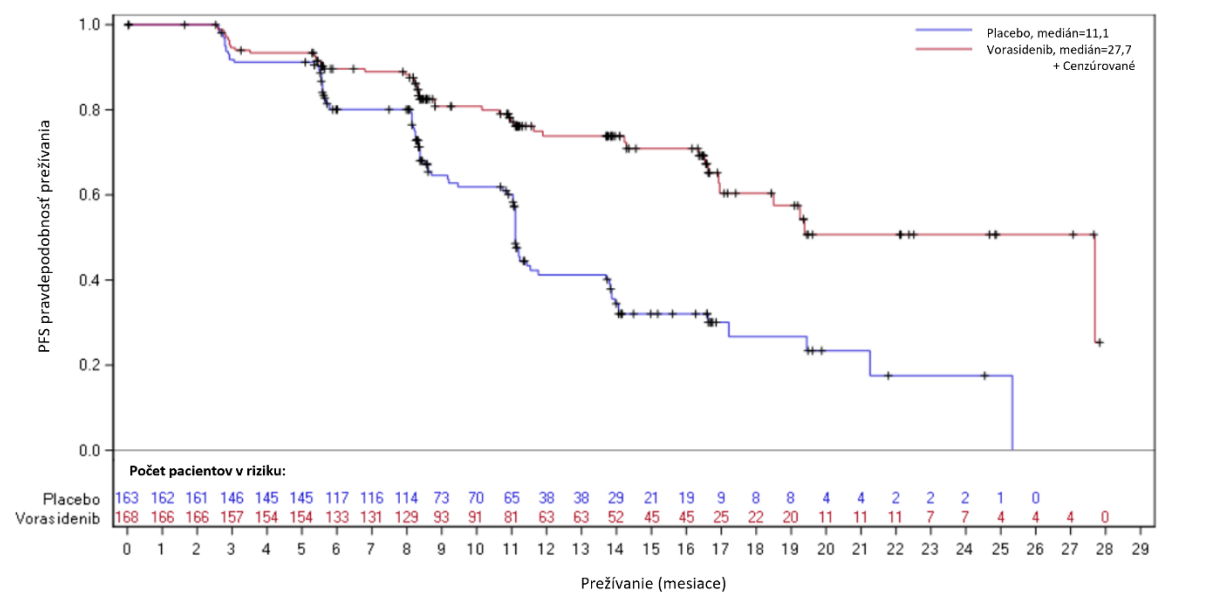
Skratky: CI = interval spoľahlivosti, NE = nemožno odhadnúť

<sup>a</sup> 95 % interval spoľahlivosti pre medián sa vypočítal pomocou Brookmeyerovej a Crowleyho metódy.

<sup>b</sup> Odhadnutý pomocou Coxovho modelu proporcionálneho rizika upraveného podľa nasledujúcich stratifikačných faktorov: stav 1p19q a východisková veľkosť nádoru.

<sup>c</sup> Odhadnuté na základe jednostranného stratifikovaného logaritmickeho testu. PFS bol testovaný na jednostrannej hladine účinnosti  $\alpha$  0,000359 na základe aktualizovanej hranice účinnosti zodpovedajúcej 82 % informačnej frakcii.

**Obrázok č. 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa posúdenia BIRC v skúšaní INDIGO**



Aktualizovaný PFS podľa BIRC analýzy vykonaný pri 96 % (N=158) udalostí potvrdil prínos vorasidenibu v porovnaní s placebom (pomer rizika: 0,35 [95 % CI: 0,25, 0,49]). Po 24 mesiacoch bola miera prežitia bez progresie 59 % (95 % CI: 48,4; 67,8) v skupine s vorasidenibom a 26% (95 % CI: 17,9; 35,3) v skupine s placebom. Medián PFS nebolo možné odhadnúť (95 % CI: 22,1, NE) pre skupinu s vorasidenibom a bol 11,4 (95 % CI: 11,1; 13,9) mesiacov pre skupinu s placebom.

### Pediatrická populácia

*Dospievajúci vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov*

Použitie vorasidenibu u pacientov vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov s IDH1 alebo IDH2 mutovaným astrocytómom alebo oligodendrogliómom podporujú farmakokinetické údaje, ktoré dokazujú, že vek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vorasidenibu (pozri časť 5.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika vorasidenibu bola charakterizovaná u pacientov s gliómom nízkeho stupňa s mutáciou IDH1 alebo IDH2 a u zdravých osôb. Farmakokinetický profil vorasidenibu je podobný u pacientov s gliómom nízkeho stupňa a u zdravých osôb.

#### Absorpcia

Po jednej 40 mg perorálnej dávke bol medián času do  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) 2,0 hodiny, priemerná  $C_{max}$  bola 75,4 ng/ml (CV %: 44) a priemerná AUC bola 2 860 h·ng/ml (CV %: 56). V rovnovážnom stave bola  $C_{max}$  vorasidenibu 133 ng/ml (CV %: 73) a AUC bola 1 988 h·ng/ml (CV %: 95). U väčšiny pacientov sa druhý vrchol plazmatickej koncentrácie objavil do 24 hodín po podaní lieku, ale bol nižší ako pozorovaná  $C_{max}$  2 hodiny po podaní. Aj keď absolútna biologická dostupnosť nebola priamo stanovená, absorpcia vorasidenibu sa odhaduje na strednú až vysokú pre 40 mg filmom obalené tablety.

Akumulačné pomery boli približne 3,8 pre  $C_{max}$  a 4,4 pre AUC. Hladiny v plazme v rovnovážnom stave sa dosiahli po 2 až 3 týždňoch pri dávkovaní raz denne.

Keď sa vorasidenib podával s jedlom s vysokým obsahom tuku, priemerná  $C_{max}$  sa zvýšila 3,1-násobne a AUC 1,4-násobne. Pri podávaní vorasidenibu s jedlom s nízkym obsahom tuku,  $C_{max}$  sa zvýšila 2,3-násobne a AUC 1,4-násobne (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Vorasidenib má priemerný zdanlivý distribučný objem 3 930 l (CV%: 40). Distribučný objem vorasidenibu po jednorazovej intravenózne mikro dávke 0,1 mg je 1,110 l. Viazaná frakcia plazmatických bielkovín vorasidenibu a AGI-69460 bola 97 % a 87 %. Vorasidenib aj AGI 69460 vykazujú prednostnú väzbu na sérový albumín pred alfa-1-kyslým glykoproteínom. Pomer koncentrácie vorasidenibu v krvi k plazme je 0,87, pomer AGI-69460 v krvi k plazme je 1,38 a pomer koncentrácie vorasidenibu v mozgovom nádore k plazme je 1,6.

### Biotransformácia

Vorasidenib je primárne metabolizovaný CYP1A2 so zanedbateľným až malým príspevkom CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5. Dráhy iné ako CYP môžu prispievať až 30 % k metabolickému klírensu vorasidenibu v pečeni.

AGI 69460 je nadväzujúci aktívny metabolit vorasidenibu. Po jednorazovej perorálnej dávke 40 mg vorasidenibu bola pozorovaná  $T_{max}$  pre metabolit AGI 69460 336 hodín, pozorovaný geometrický priemer  $C_{max}$  bol 3,32 ng/ml (CV %: 55,6) a geometrický priemer AUC<sub>0-t</sub> bol 1,172 hod\*ng/ml (CV %: 61). V rovnovážnom stave bola geometrická priemerná hodnota  $C_{min,ss}$  AGI 69460 111 ng/ml (CV %: 58) a geometrická priemerná hodnota AUC<sub>0-4</sub> v 1. deň 2. cyklu bola 190 hod\*ng/ml (CV %: 90).

### Interakcie

*In vitro* má vorasidenib silný indukčný účinok na citlivé substráty CYP3A4 a mierny indukčný účinok na citlivé substráty CYP2B6 a CYP2C19 (pozri časť 4.5).

Údaje *in vitro* naznačujú, že vorasidenib je inhibítorom BCRP. Vorasidenib neinhibuje glykoproteín P (P-gp) a pečeneňový transportér organický aniónový transportný polypeptid (OATP)1B1. *In vitro* je AGI-69460 inhibítorom BCRP a OATP1B3.

Vorasidenib nie je substrátom P-gp, BCRP ani pečeneňových transportérov OATP1B1 a OATP1B3.

### Eliminácia

Približne 89 % podanej rádioaktívne značenej dávky vorasidenibu, s použitím prášku v kapsule s absolútnou biologickou dostupnosťou < 34 % sa zachytilo počas 44 dní, z toho 85 % v stolici a 4,5 % v moči. Väčšinu podanej rádioaktívne značenej dávky, ktorá sa zachytila v stolici, tvoril nezmenený vorasidenib (55 %), zatiaľ čo v moči sa nezistil žiadny nezmenený vorasidenib.

Priemerný terminálny polčas vorasidenibu je 238 hodín (CV %: 57), účinný polčas je 63,2 hodiny (CV %: 75) a priemerný zdanlivý klírens je 14,0 l/h (CV %: 56).

### Linearita/nelinearita

Po podaní lieku Voranigo sa  $C_{max}$  a AUC vorasidenibu sa zvyšujú proporcionálne medzi 10 a 40 mg.

### Osobitné populácie

#### *Starší ľudia*

U pacientov starších ako 75 rokov sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vorasidenibu (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek ( $eGFR > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nemala žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku vorasidenibu. Farmakokinetika vorasidenibu u pacientov s  $eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  alebo s poruchou funkcie obličiek vyžadujúcou dialýzu nie je známa.

### Porucha funkcie pečene

Stredne ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pughova trieda B) nemala klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vorasidenibu a AGI 69460. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa po jednorazovej perorálnej dávke 20 mg vorasidenibu nevyskytli žiadne klinicky relevantné zmeny celkových ani voľných (neviazaných) koncentrácií vorasidenibu (pozorovali sa podobné hodnoty  $C_{\max}$  vorasidenibu a zvýšenie  $AUC_{0-t}$  vorasidenibu o 26,0 %, zatiaľ čo sa pozorovala znížená expozícia AGI 69460). Farmakokinetika vorasidenibu a AGI 69460 u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) nie je známa (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Ostatné

Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku vorasidenibu v závislosti od veku (16 až 75 rokov), rasy, etnickej príslušnosti a telesnej hmotnosti (43,5 až 168 kg). U pacientov ženského pohlavia sa pozorovala 1,6-krát vyššia expozícia vorasidenibu v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje preukázali, že vek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vorasidenibu. Očakáva sa, že expozícia vorasidenibu bude podobná u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hlavné cieľové orgány zistené počas štúdií toxicity s opakovanými dávkami sa týkajú pečene, gastrointestinálneho traktu, kože, obličiek, kostrového svalstva, reprodukčných orgánov a mliečnych žliaz.

Vorasidenib nebol genotoxický v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), *in vitro* teste mikrojadier ľudských lymfocytov a *in vitro* teste mikrojadier kostnej drene potkanov. AGI-69460, jeho hlavný cirkulujúci metabolit, nebol genotoxický v Amesovom teste, *in vitro* mikronukleovom teste na ľudských lymfocytoch a *in vivo* mikronukleovom teste kostnej drene potkanov a Cometovom teste.

V 13-týždňovej štúdií na opiciach sa pri primárnej nekropsii pozorovala hyperplázia Kupferových buniek, ktorá sa zhoršila po období zotavenia pri 8-násobku klinickej expozície. Okrem toho zistenia zo štúdií toxicity na potkanoch naznačovali hormonálne poruchy. Takéto zistenia môžu naznačovať potenciálne karcinogénne riziko. Štúdie karcinogenity sa s vorasidenibom zatiaľ nevykonali.

Štúdie fertility s vorasidenibom na zvieratách sa nevykonali. Počas štúdií toxicity sa po podaní opakovanej dávky vorasidenibu potkanom zaznamenali účinky na reprodukčné orgány. Nežiaduce účinky na samičie reprodukčné orgány zahŕňali atrofiu vaječníkov, maternice, krčka maternice a vagíny a zmeny estrálneho cyklu. U samcov potkanov sa zaznamenali účinky na nadsemenníky (bunkový debris), semenné vaky/prostatu (atrofia) a semenníky (hmotnosť, tubulárna degenerácia). Tieto zistenia sa pozorovali pri najnižšej testovanej dávke 5 mg/kg/deň v 13-týždňovej štúdií na potkanoch, čo bola 26-násobne vyššia úroveň expozície, ako je expozícia človeka pri dennej dávke 50 mg.

Vorasidenib spôsobil embryofetálnu toxicitu u gravidných potkanov a králikov (vyšší výskyt resorpcií, oneskorená osifikácia, viscerálne malformácie obličiek a semenníkov u potkanov). Tieto účinky sa

vyskytli pri dávkach, ktoré boli vyššie v porovnaní s dávkami u pacientov užívajúcich terapeutickú dennú dávku. Pomery expozície pri NOAEL pre embryofetálny vývoj u potkanov a králikov boli 8,0 až 28,5 a 1,1 až 4,9 v uvedenom poradí v 6. a 17. deň gravidity u potkanov a 6. a 19. deň gravidity u králikov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy  
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (obsahuje mikrokryštalickú celulózu a koloidný bezvodý oxid kremičitý)  
stearát horečnatý (E470b)  
laurylsulfát sodný (E487)

#### Filmotvorná vrstva

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
monohydrát laktózy  
makrogol (E1521)

#### Potlačový atrament

čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol (E1520)  
hypromelóza (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biela fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) a polyetylénovou (PE) vložkou s indukčným tepelným tesnením vrátane troch silikagélových vysušadiel v HDPE nádobách. Veľkosť balenia 30 filmom obalených tabliet.

### **6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu**

Pacientov treba upozorniť, aby neprehľadali silikagélové vysušadlo, ktoré sa nachádza vo fľaši s tabletami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. september 2025

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Servier (Ireland) Industries Ltd.

Gorey Road

Arklow

Co. Wicklow

Y14 E284

Írsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Voranigo 10 mg filmom obalené tablety  
vorasidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltajte vysúšadlo, ktoré je vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah vhodným spôsobom zlikvidujte.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/25/1912/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voranigo 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Voranigo 10 mg filmom obalené tablety  
vorasidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehlätajte vysúšadlo, ktoré je vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah vhodným spôsobom zlikvidujte.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/25/1912/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Voranigo 40 mg filmom obalené tablety  
vorasidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehltajte vysúšadlo, ktoré je vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah vhodným spôsobom zlikvidujte.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/25/1912/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Voranigo 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Voranigo 40 mg filmom obalené tablety  
vorasidenib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Neprehlŕtajte vysúšadlo, ktoré je vo fľaši.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý obsah vhodným spôsobom zlikvidujte.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/25/1912/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Voranigo 10 mg filmom obalené tablety Voranoigo 40 mg filmom obalené tablety vorasidenib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Voranigo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Voranigo
3. Ako užívať Voranigo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Voranigo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Voranigo a na čo sa používa**

##### **Čo je Voranigo a ako pôsobí**

Voranigo je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo vorasidenib.

Používa sa na liečbu nádorových ochorení mozgu nazývaných astrocytóm alebo oligodendroglióm u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov a starších, ktorí vážia najmenej 40 kg, ktorí podstúpili chirurgický zákrok ako jedinou liečbu a okamžite nepotrebuju inú liečbu, napríklad rádioterapiu alebo chemoterapiu.

Tento liek sa používa len vtedy, keď majú nádorové bunky zmeny v génoch (mutácie), ktoré vytvárajú proteíny známe ako IDH1 alebo IDH2. Lekár dá pred začatím liečby vykonať test, aby skontroloval, či bunky majú túto mutáciu. Proteíny IDH1 a IDH2 zohrávajú dôležitú úlohu pri výrobe energie pre bunky a keď je gén IDH1 alebo IDH2 mutovaný, tieto proteíny sú zmenené a nefungujú správne. To má za následok zmeny v bunke, ktoré môžu viesť k vzniku rakoviny.

Účinná látka lieku Voranigo, vorasidenib, blokuje abnormálne proteíny IDH1 a IDH2. U pacientov s nádorovým ochorením mozgu astrocytómom alebo oligodendrogliómom tieto bielkoviny nepracujú správne, čo spôsobuje nadprodukcii látky nazývanej 2-hydroxyglutarát (2-HG), ktorá sa podieľa na procese premeny normálnych buniek na nádorové. Blokováním týchto proteínov vorasidenib zastavuje abnormálnu produkciu 2-HG, čo pomáha spomaliť alebo zastaviť šírenie nádorového ochorenia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Voranigo**

### **Neužívajte Voranigo:**

- ak ste alergický na vorasidenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Voranigo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problémy s obličkami,
- ak máte problémy s pečeňou.

### Monitorovanie funkcie pečene

Voranigo môže ovplyvniť funkciu vašej pečene. Váš lekár vám pred liečbou liekom Voranigo a podľa potreby aj počas liečby vykoná krvné testy, aby skontroloval, ako dobre pracuje vaša pečeň. Ak to bude potrebné, lekár vám môže znížiť dávku alebo vám môže nariadiť dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie vašej liečby.

Okamžite informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás objaví niektorý z nasledujúcich príznakov, ktoré môžu byť prejavmi problémov s pečeňou:

- zožltnutie kože alebo bielej časti očí (žltáčka)
- tmavý „čajovo sfarbený“ moč
- strata chuti do jedla
- bolesť na pravej hornej strane žalúdka
- pocit slabosti alebo nadmernej únavy

### Tehotenstvo a antikoncepcia

Tento liek môže počas tehotenstva poškodiť dieťa. Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 2 mesiace po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.

Muži, ktorí užívajú Voranigo, majú tiež používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 2 mesiace po ukončení liečby, ak majú partnerku, ktorá môže otehotnieť (pozri časť „Antikoncepcia u žien a mužov“).

### **Deti**

**Nedávajte** tento liek deťom mladším ako 12 rokov. V tejto vekovej kategórii liek nebol skúmaný.

### **Iné lieky a Voranigo**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Voranigo môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Voranigo.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov uvedených nižšie.

Nasledujúce lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov lieku Voranigo tým, že zvyšujú množstvo lieku Voranigo v krvi:

- **ciprofloxacín** (používa sa na liečbu bakteriálnych infekcií)
- **fluvoxamín** (používa sa na liečbu depresie)

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť lieku Voranigo znížením množstva lieku Voranigo v krvi:

- **rifampicín** (používa sa na liečbu tuberkulózy alebo niektorých iných infekcií)
- **fentyoín** (používa sa na liečbu epilepsie)

Voranigo môže znížiť účinnosť nasledujúcich liekov znížením množstva týchto liekov v krvi:

- **alfentanil** (používa sa na anestéziu pri operáciách)
- **karbamazepín, fosfentyoín, fenobarbital, fentyoín** (používa sa na liečbu záchvatov)
- **ciklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus** (lieky používané po transplantácii orgánov, ktoré pomáhajú kontrolovať imunitnú odpoveď vášho tela)
- **fentanyl** (používaný na silnú bolesť)

- **pimozid** (používa sa na liečbu abnormálnych myšlienok a pocitov)
- **chinidín** (používa sa na liečbu abnormálneho srdcového rytmu)
- **ibrutinib, ifosfamid, tamoxifén** (používajú sa na liečbu niektorých nádorových ochorení)
- **bupirón** (používa sa na liečbu porúch nervového systému a/alebo zmiernenie úzkosti)
- **darunavir, sakvinavir, tipranavir** (lieky používané na liečbu infekcie HIV)
- **midazolam, triazolam** (používa sa na zlepšenie spánku a/alebo zmiernenie úzkosti)
- **amitriptylín, dosulepín, imipramín, trimipramín** (používa sa na liečbu depresie)
- **bupropión** (používa sa na pomoc pri odvykaní od fajčenia)
- **celecoxib** (používa sa na liečbu artritídy)
- **repaglinid** (používa sa na liečbu cukrovky)
- **rosuvastatín** (používa sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)
- **kyselina valproová** (používa sa na liečbu epilepsie)
- **warfarín** (používa sa na liečbu krvných zrazenín)
- **hormonálne antikoncepcné lieky** (lieky používané na prevenciu tehotenstva, ako sú antikoncepcné tabletky). Pozri časť „Antikoncepcia u žien a mužov“ nižšie.

Lieky uvedené v tomto zozname nemusia byť jediné, ktoré by sa mohli vzájomne ovplyvňovať s liekom Voranigo. Pred užitím akéhokoľvek lieku sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

### Tehotenstvo

Voranigo sa nesmie užívať počas tehotenstva, pretože by mohol ublížiť nenarodenému dieťaťu. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár by mal pred začatím liečby vykonať tehotenský test.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak počas užívania lieku Voranigo otehotníte, okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

### Antikoncepcia u žien a mužov

Voranigo sa nesmie užívať v tehotenstve, pretože by mohol poškodiť nenarodené dieťa. Ženy, ktoré môžu mať deti alebo muži s partnerkami, ktoré môžu mať deti, musia počas liečby liekom Voranigo a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepcnú metódu, aby sa zabránilo otehotneniu. Voranigo môže zabrániť správne mu pôsobeniu hormonálnej antikoncepcie (ako sú antikoncepcné tabletky, antikoncepcné náplasti alebo implantáty). Ak vy alebo váš partner/partnerka užívate hormonálnu antikoncepciu musíte používať aj bariérovú metódu (napr. prezervatívy alebo pesar), aby ste predišli otehotneniu.

Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o tom, ktorá antikoncepcná metóda je pre vás a vášho partnera/partnerku vhodná.

### Dojčenie

Nie je známe, či Voranigo prechádza do materského mlieka. Počas liečby liekom Voranigo a najmenej 2 mesiace po poslednej dávke nedojčíte.

### Plodnosť

Voranigo môže ovplyvniť plodnosť. Ak máte obavy, pred užitím sa poraďte so svojím lekárom.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neočakáva sa, že by Voranigo ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **Voranigo obsahuje laktózu**

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku alebo mliečnych výrobkoch). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Voranigo obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Voranigo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 rokov a starších):

- pacienti s hmotnosťou najmenej 40 kg: užívajte **40 mg (jednu 40 mg tabletu)** raz denne
- pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg, by nemali užívať Voranigo.

Ak sa u vás počas užívania lieku Voranigo vyskytnú určité vedľajšie účinky (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), váš lekár vám môže znížiť dávku alebo vám môže nariadiť dočasné prerušenie alebo trvalé ukončenie vašej liečby. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať Voranigo bez toho, aby ste sa najskôr poradili so svojím lekárom.

### **Ako a kedy užívať Voranigo**

- Voranigo sa užíva perorálne raz denne. Snažte sa užívať liek každý deň v rovnakom čase.
- Tabletu prehltnite celú a zapite pohárom vody. Tabletu nerozdeľujte, nedrvtite ani nežujte; ak neprehltnete celú tabletu, nemusíte dostať celú potrebnú dávku.
- Nejedzte jedlo najmenej 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití tablety.
- Ak po užití zvyčajnej dávky zvraciate, neužívajte ďalšiu dávku. Ďalšiu dávku užite v plánovanom čase.

Neprehltnajte silikagelové vysúšadlo, ktoré sa nachádza vo fľaši.

### **Ak užijete viac lieku Voranigo, ako máte**

Ak náhodne užijete príliš veľa tabliet, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Môžete potrebovať naliehavú lekársku pomoc.

### **Ak zabudnete užiť Voranigo**

Dbajte na to, aby ste nevynechali dávku lieku Voranigo. Ak vynecháte dávku o menej ako 6 hodín, užite ju hneď, ako si spomeniete, a potom užite nasledujúcu dávku v plánovanom čase. Ak vynecháte dávku o viac ako 6 hodín, dávku vynechajte a užite nasledujúcu dávku v plánovanom čase.

### **Ak prestanete užívať Voranigo**

Neprestaňte užívať Voranigo, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Je dôležité, aby ste Voranigo užívali každý deň dovtedy, kým vám ho bude lekár predpisovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře:

##### Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek závažné vedľajšie účinky, prestaňte tento liek užívať a okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže znížiť dávku, prerušiť liečbu alebo liečbu úplne ukončiť.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- Zvýšené množstvo pečeňových enzýmov nameraných v krvných testoch (pozri časť 2 „Monitorovanie funkcie pečene“)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- stav, pri ktorom imunitný systém vášho tela omylom napáda pečeň (autoimunitná hepatitída), čo môže viesť k poškodeniu pečene
- odumieranie pečeňových buniek (nekróza pečene)
- neschopnosť pečene správne fungovať (zlyhanie pečene)

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných zdrojov):

- prejavy a príznaky poškodenia pečene spôsobeného liekom (pozri časť 2 „Monitorovanie funkcie pečene“)
- náhly zápal pečene (akútna hepatitída)

##### Ďalšie vedľajšie účinky

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- bolesť v oblasti brucha (bolesť brucha)
- hnačka
- znížené množstvo krvných doštičiek, zložiek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi, merané v krvných testoch; čo môže spôsobiť krvácanie a modriny
- únava
- závraty (točenie hlavy)

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- zvýšená hladina bilirubínu (látka žltej farby vznikajúca pri rozklade krvného farbiva) v krvi (pozri časť 2 „Monitorovanie funkcie pečene“)
- zvýšená hladina cukru v krvi (hyperglykémia)
- znížená chuť do jedla
- nízke hladiny fosfátov v krvi merané v krvných testoch (hypofosfatémia); čo môže spôsobiť zmätenosť alebo svalovú slabosť
- ťažkosti s dýchaním
- ochorenie, pri ktorom žalúdočná kyselina stúpa do pažeráka

##### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej

informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Voranigo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaši a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Liečivo je vorasidenib.

- Voranigo 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).
- Voranigo 40 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (ako hemicitrát, hemihydrát).

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý (E470b) a laurylsulfát sodný (E487)
  - Filtrovacia vrstva: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy a makrogol (E1521)
  - Potlačový atrament: čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520) a hypromelóza (E464)
- Pozri časť 2 „Voranigo obsahuje laktózu“ a „Voranigo obsahuje sodík“.

### Ako vyzerá Voranigo a obsah balenia

#### 10 mg filmom obalené tablety

- Biele až takmer biele, okrúhle, filmom obalené tablety s potlačou „10“ na jednej strane.

#### 40 mg filmom obalené tablety

- Biele až takmer biele, podlhovasté, filmom obalené tablety s potlačou „40“ na jednej strane.

Voranigo je dostupný v plastových fľašiach s 30 filmom obalenými tabletami a vysúšadlom. Fľaše sú zabalené v papierovej škatuli. Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francúzsko

### Výrobca

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

Y14 E284

Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.