

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voranigo 10 mg potahované tablety
Voranigo 40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Voranigo 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy, odpovídající 0,60 mg laktózy (viz bod 4.4).

Voranigo 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy, odpovídající 2,39 mg laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Voranigo 10 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté tablety o průměru 6 mm, na jedné straně s potiskem "10".

Voranigo 40 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, podlouhlé tablety o délce 14,8 mm a šířce 6,3 mm, s potiskem "40" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Voranigo je jako monoterapie indikován k léčbě převážně postkontrastně se nesyťícího (non-enhancing) astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří podstoupili pouze chirurgický zákrok a bezprostředně nepotřebují radioterapii nebo chemoterapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Před užitím přípravku Voranigo musí být u pacientů potvrzena mutace isocitrátdehydrogenázy-1 (IDH1) R132 nebo isocitrátdehydrogenázy-2 (IDH2) R172 pomocí vhodného diagnostického testu. Přítomnost mutace IDH1 R132 nebo IDH2 R172 má být stanovena *in vitro* diagnostickým (IVD) zdravotnickým prostředkem s označením CE a s odpovídajícím účelem použití. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, mutace IDH1 R132 nebo IDH2 R172 má být posouzena jiným validovaným testem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Voranigo u dospělých a dospívajících od 12 let je 40 mg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nelze stanovit žádné doporučení pro dávkování z důvodu nedostatku klinických údajů u této populace.

V léčbě se má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud pacient léčbu nepřestane tolerovat.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud je dávka vynechána nebo není užita v obvyklou dobu, musí být užita co nejdříve, nejpozději do 6 hodin po vynechané dávce. Další dávka pak má být užita v obvyklou dobu podle pravidelného časového rozvrhu.

Pokud je dávka zpožděna o více než 6 hodin, má být vynechána a další dávka se má užít v obvyklou dobu podle pravidelného časového rozvrhu.

Pokud dojde k vyzvracení dávky, nesmí se užívat náhradní tablety. Tablety mají být užity další den v obvyklou dobu.

Opatření, která je třeba přijmout před podáním, a monitorování

Kompletní krevní obraz a chemické vyšetření krve včetně jaterních enzymů je nutno vyšetřit před zahájením léčby, každé dva týdny po dobu prvních 2 měsíců, a poté jednou měsíčně po dobu prvních 2 let léčby a následně tak, jak to bude klinicky indikováno. Někteří pacienti mohou vyžadovat častější a průběžné sledování (viz bod 4.4).

Úpravy dávky v případě nežádoucích účinků

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné přerušení nebo snížení dávky. Doporučené úrovně snížení dávky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úrovně snížení dávky

Úroveň dávky	Dávka a časový rozvrh	Počet a síla tablet
Počáteční dávka	40 mg jednou denně	Jedna 40mg tableta / jednou denně
První snížení dávky	20 mg jednou denně	Dvě 10mg tablety / jednou denně
Druhé snížení dávky	10 mg jednou denně	Jedna 10mg tableta / jednou denně

Doporučené úpravy dávky přípravku Voranigo a léčba nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky přípravku Voranigo a léčba nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky	Závažnost ^a	Léčba a úpravy dávky
Hepatotoxicita (zvýšení ALT nebo AST) (viz bod 4.4)	Stupeň 1 Zvýšení ALT nebo AST >ULN až 3 x ULN <i>bez</i> současného celkového bilirubinu >2 x ULN	Pokračujte v léčbě přípravkem Voranigo ve stávající dávce. Kontrolujte jaterní enzymy jedenkrát týdně až do zlepšení na <1. stupeň
	Stupeň 2 ALT nebo AST >3 až 5 x ULN <i>bez</i> současného celkového bilirubinu >2 x ULN	<u>První výskyt:</u> Přerušete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy až do zlepšení na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. • Zlepšení za ≤ 28 dní, pokračujte s přípravkem Voranigo ve stejné dávce. • Zlepšení za >28 dní, pokračujte s přípravkem Voranigo ve snížené dávce (viz tabulka 1). <u>Recidiva:</u> Přerušete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy, dokud se neupraví na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu, a obnovte léčbu přípravkem Voranigo ve snížené dávce (viz tabulka 1).
	Stupeň 3 ALT nebo AST >5 až 20 x ULN <i>bez</i> současného celkového bilirubinu >2 x ULN	<u>První výskyt:</u> Přerušete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy až do zlepšení na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. • Zlepšení za ≤ 28 dní, pokračujte s přípravkem Voranigo ve snížené dávce (viz tabulka 1). • Pokud nedojde ke zlepšení do ≤ 28 dnů, trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo. <u>Recidiva:</u> Trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy, dokud se neupraví na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu.
	Stupeň 2 nebo 3 Jakýkoli vzestup ALT nebo AST >3 až 20 x ULN <i>se</i> současným celkovým bilirubinem >2 x ULN, pokud neexistuje jasné alternativní vysvětlení. ^b	Trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy, dokud se neupraví na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu.
	Stupeň 4 Jakýkoli vzestup ALT nebo AST >20 x ULN	Trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo a dvakrát týdně monitorujte jaterní enzymy, dokud se neupraví na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu.
Jiné nežádoucí účinky	Stupeň 3	<u>První výskyt:</u> Přerušete léčbu přípravkem Voranigo až do zlepšení na ≤ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. • Pokračujte s přípravkem Voranigo ve snížené dávce (viz tabulka 1). <u>Recidiva:</u> Trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo.
	Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Voranigo.

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = asparaginaminotransferáza; ULN = horní hranice normálního rozmezí

^a Nežádoucí účinky hodnocené podle kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) verze 5.0.

^b Pokud je zjištěna alternativní etiologie, zvažte obnovení podávání přípravku Voranigo ve snížené dávce (viz tabulka 1) po úpravě na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²) se nedoporučuje žádná úprava počáteční dávky. Farmakokinetika vorasidenibu a metabolitu AGI-69460 nebyla studována u pacientů s eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² nebo s poruchou funkce ledvin vyžadující dialýzu. Vorasidenib se nemá používat u pacientů s eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² nebo u pacientů vyžadujících dialýzu (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B dle Childa a Pugh) se nedoporučuje žádná úprava počáteční dávky. Farmakokinetika vorasidenibu a metabolitu AGI-69460 nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Vorasidenib má být u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné klinické údaje u dětí ve věku 12 až < 18 let (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Voranigo je určen k perorálnímu podání.

Tablety se užívají jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti nesmí jíst nejméně 2 hodiny před a 1 hodinu po užití přípravku Voranigo (viz bod 5.2). Tablety se polykají celé, zapíjejí se sklenicí vody a nesmí se dělit, drtit ani žvýkat, protože nejsou dostupné žádné údaje, které by potvrdily podobnou biologickou dostupnost léčivého přípravku při manipulaci s tabletami.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hepatotoxicita

U pacientů léčených vorasidenibem bylo hlášeno zvýšení jaterních enzymů včetně alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) na > 3 násobek horní hranice normálního rozmezí (ULN) a zvýšení celkového bilirubinu na > 2 násobek ULN (viz bod 4.8). U jednoho pacienta léčeného vorasidenibem bylo pozorováno jaterní selhání a jaterní nekróza a u jednoho pacienta léčeného vorasidenibem byla pozorována autoimunitní hepatitida.

Jaterní enzymy (včetně ALT, AST a gama-glutamyltransferázy (GGT)) a celkový bilirubin je nutno vyšetřit před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních 2 měsíců léčby, a poté jednou měsíčně po dobu prvních 2 let léčby a následně tak, jak je klinicky indikováno. Při zvýšení ALT nebo AST $\leq$ 3násobek ULN zvažte týdenní sledování. Na základě závažnosti abnormalit jaterních testů léčbu přerušte, snižte dávku nebo léčbu trvale ukončete (viz bod 4.2).

Riziko karcinogenity

Nález u zvířat mohou naznačovat potenciální karcinogenní riziko (zejména v játrech, viz bod 5.3). Studie karcinogenity nebyly dosud provedeny a údaje o dlouhodobé klinické bezpečnosti jsou nedostatečné. Riziko karcinogenity u lidí proto nelze vyloučit.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Vorasidenib může při podání těhotné ženě způsobit poškození plodu. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 2 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ženám, které plánují počít dítě, je nutno doporučit, aby před zahájením léčby vyhledaly reprodukční poradenství.

Vorasidenib může snižovat koncentraci hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se během léčby a nejméně 2 měsíce po poslední dávce doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Muži

Muži, jejichž partnerka je ve fertilním věku, musí během léčby a nejméně 2 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Mužům je třeba doporučit, aby před léčbou vyhledali radu ohledně kryokonzervace spermatu (viz bod 4.6).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost vorasidenibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) stanovena. Vorasidenib má být u pacientů s preexistující těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) používán s opatrností a tato populace pacientů má být pečlivě sledována (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika a bezpečnost vorasidenibu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin ($eGFR \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebo s poruchou funkce ledvin vyžadující dialýzu. Vorasidenib se nemá užívat u těchto pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Laktóza

Přípravek Voranigo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* experimentů je vorasidenib silným induktorem prostřednictvím aktivace pregnanového X receptoru (PXR) a může ovlivnit plazmatickou expozici současně podávaných

léčivých přípravků, které jsou metabolizovány nebo transportovány enzymy nebo transportéry, jejichž exprese je zprostředkována PXR.

Vliv jiných léčivých přípravků na vorasidenib

Silné inhibitory CYP1A2

Současné podávání vorasidenibu se silnými inhibitory CYP1A2 (fluvoxamin a ciprofloxacin) může zvýšit plazmatickou koncentraci vorasidenibu. Současnému užívání silných inhibitorů CYP1A2 je třeba se vyhnout a během léčby vorasidenibem zvažte alternativní léčbu, která není silným inhibitorem CYP1A2.

Ve studii lékových interakcí *in vivo* se při současném podávání dávky 20 mg vorasidenibu se silným inhibitorem CYP1A2 (500 mg ciprofloxacinu dvakrát denně po dobu 14 dnů) zvýšila maximální plazmatická koncentrace vorasidenibu ($C_{\max}$) o 29 % a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) o 153 %.

Středně silné induktory CYP1A2

Současné podávání vorasidenibu se středně silnými induktory CYP1A2 (fenytoin a rifampicin) může snížit plazmatickou koncentraci vorasidenibu. Během léčby vorasidenibem zvažte léčbu jiným přípravkem, který není středně silným induktorem CYP1A2.

Přípravky snižující žaludeční kyselost

Po současném podávání vorasidenibu s omeprazolem, který snižuje žaludeční kyselost, nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vorasidenibu.

Vliv vorasidenibu na jiné léčivé přípravky

Substráty enzymů cytochromu P450 (CYP) s úzkým terapeutickým indexem

Současné podávání vorasidenibu se substráty enzymů CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (zahrnující mimo jiné amitriptylin, alfentanil, karbamazepin, cyklosporin, dosulepin, everolimus, fentanyl, fosfentyoin, ifosfamid, imipramin, fenobarbital, fenytoin, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus, tamoxifen, trimipramin, kyselina valproová a warfarin) může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. U pacientů užívajících vorasidenib je třeba se vyhnout současnému užívání substrátů těchto enzymů s úzkým terapeutickým indexem.

Citlivé substráty enzymů CYP bez úzkého terapeutického indexu

Současné podávání vorasidenibu s citlivými substráty enzymů CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP3A4 bez úzkého terapeutického indexu (zahrnující mimo jiné bupropion, buspiron, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinid, sachinavir, tipranavir a triazolam) může snížit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Během léčby vorasidenibem zvažte alternativní léčbu, která není citlivým substrátem těchto enzymů.

Interakce s transportéry

In vitro je vorasidenib inhibitorem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP; *breast cancer resistance protein*) (viz bod 5.2). Při podávání vorasidenibu se substráty BCRP (zahrnující mimo jiné rosuvastatin) je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Hormonální antikoncepce

Vorasidenib může snižovat koncentraci hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se během léčby a nejméně 2 měsíce po poslední dávce doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby vorasidenibem doporučuje provést těhotenský test (viz bod 4.4).

Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 2 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že vliv vorasidenibu na metabolismus a účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků nebyl zkoumán, k zabránění otěhotnění mají být jako druhá forma antikoncepce použity bariérové metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání vorasidenibu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Vorasidenib se nemá používat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Ženy ve fertilním věku nebo muži s partnerkami ve fertilním věku mají být poučeni o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se vorasidenib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení má být přerušeno během léčby a po dobu nejméně 2 měsíců po poslední dávce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu vorasidenibu na fertilitu u lidí. Nálezy na reprodukčních orgánech byly pozorovány během studií toxicity po opakovaném podávání u samic a samců (viz bod 5.3). Klinický význam těchto účinků není znám. Mužským i ženským pacientům, kteří plánují počít dítě, je třeba doporučit, aby před zahájením léčby vyhledali reprodukční poradenství, a muži se mají poradit ohledně kryokonzervace spermií před zahájením léčby (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vorasidenib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, včetně laboratorních abnormalit, bylo zvýšení ALT (59,3 %), zvýšení AST (45,5 %), zvýšení GGT (37,7 %), únava (36,5 %) a průjem (24,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 bylo zvýšení ALT (9,6 %), zvýšení AST (4,2 %) a zvýšení GGT (3,0 %).

Závažné nežádoucí účinky v podobě zvýšení ALT se vyskytly u 0,6 % pacientů, kteří užívali přípravek Voranigo.

Trvalé ukončení léčby vorasidenibem z důvodu zvýšení ALT stupně ≥ 3 bylo hlášeno u 3,0 % pacientů.

K přerušení dávky z důvodu nežádoucího účinku došlo u 18,6 % pacientů léčených vorasidenibem. Nejčastějšími nežádoucími účinky vyžadujícími přerušení dávky bylo zvýšení ALT (14,4 %) a zvýšení AST (6,0 %).

Ke snížení dávky vorasidenibu z důvodu nežádoucího účinku došlo u 9,6 % pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím snížení dávky bylo zvýšení ALT (7,8 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených vorasidenibem jsou uvedeny níže v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvence.

Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených vorasidenibem ve studii INDIGO (studie AG881 C-004) (n=167)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Snížení počtu krevních destiček ^a
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperglykémie
		Snížená chuť k jídlu
		Hypofosfatemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
		Bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Gastroezofageální refluxní choroba
		Zvýšení alaninaminotransferázy ^a
		Zvýšení aspartátaminotransferázy ^a
		Zvýšení gamaglutamyltransferázy ^a
	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy ^a
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava

^a Laboratorní abnormalita je definována jako nový výskyt nebo zhoršení o nejméně jeden stupeň oproti výchozí hodnotě, nebo je výchozí hodnota neznámá.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Ve studii AG881-C-004 došlo u 18,6 % ze 167 pacientů léčených vorasidenibem ke zvýšení ALT > 3 násobek ULN a u 8,4 % ke zvýšení AST > 3 násobek ULN. Z těchto pacientů mělo 1,2 % současné zvýšení ALT nebo AST > 3 násobek ULN a celkového bilirubinu > 2 násobek ULN. Zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu byla přechodná a zlepšila se nebo odezněla po úpravě dávky nebo trvalém ukončení

léčby (viz body 4.2 a 4.4). Jaterní selhání a jaterní nekróza byly pozorovány u jednoho pacienta léčeného vorasidenibem a autoimunitní hepatitida byla pozorována u jednoho pacienta léčeného vorasidenibem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se toxicita pravděpodobně projeví jako exacerbace nežádoucích účinků spojených s vorasidenibem (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě sledováni a má jim být poskytnuta vhodná podpůrná péče (viz body 4.2 a 4.4). Pro předávkování vorasidenibem neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiná cytostatika
Kód ATC: L01XM04

Mechanismus účinku

Vorasidenib je inhibitor, který cílí na mutované enzymy IDH1 a IDH2. U pacientů s astrocytomech nebo oligodendrogliomem vedou mutace IDH1 a IDH2 k nadprodukci onkogenního metabolitu 2-hydroxyglutarátu (2-HG), což vede k poruše buněčné diferenciaci přispívající k onkogenezi. Inhibice mutovaných proteinů IDH1 a IDH2 vorasidenibem tlumí abnormální produkci 2-HG, což vede k diferenciaci maligních buněk a snížení jejich proliferace. Předklinické studie zkoumající schopnost vorasidenibu zmenšit velikost nádoru nebyly provedeny.

Farmakodynamické účinky

Bylo zjištěno, že terapeutická denní dávka vorasidenibu snižuje nádorové koncentrace 2-HG u osob s gliomy s mutací IDH1 nebo IDH2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vorasidenibu byla hodnocena ve studii INDIGO, randomizované (1:1), multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 u 331 dospělých a dospívajících ve věku ≥ 12 let s tělesnou hmotností ≥ 40 kg. Vhodní pacienti museli mít astrocytom nebo oligodendrogliom 2. stupně podle kritérií WHO z roku 2016 s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172, jedinou léčbou, kterou podstoupili, byl chirurgický zákrok, včetně biopsie a subtotální resekce nebo totální resekce, a podle názoru zkoušejícího nepotřebovali bezprostředně chemoterapii nebo radioterapii. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří měli onemocnění hodnotitelné na MRI, měřitelné a postkontrastně se nesyťící (non-enhancing), což potvrdila zaslepená nezávislá kontrolní komise (BIRC; *blinded independent review committee*). Pacienti s centrálně potvrzeným postkontrastně se syťícím (enhancing) onemocněním mohli být do studie zařazeni za předpokladu, že syťení bylo minimální, nenodulární, neměřitelné a nezměnilo se mezi dvěma posledními snímky. Ze studie INDIGO byli vyloučeni pacienti, kteří dříve podstoupili protinádorovou léčbu včetně chemoterapie nebo radioterapie. Stav mutace IDH1 nebo IDH2 byl prospektivně stanoven pomocí testu Oncomine Dx Target Test.

Pacienti byli randomizováni k léčbě vorasidenibem v dávce 40 mg perorálně jednou denně nebo odpovídajícím placebem až do radiografické progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle lokálního stavu 1p19q (kodelece nebo bez kodelece) a výchozí velikosti nádoru (průměr ≥ 2 cm nebo < 2 cm). Pacienti, kteří byli randomizováni k placebu, mohli přejít na vorasidenib po zdokumentované radiografické progresi onemocnění za předpokladu, že podle názoru zkoušejícího nepotřebovali okamžitou chemoterapii nebo radioterapii.

Primárním ukazatelem účinnosti bylo přežití bez radiografické progresi (PFS) hodnocené komisí BIRC podle modifikovaných kritérií hodnocení odpovědi v neuroonkologii pro gliomy nízkého stupně (Low Grade gliomy) (RANO LGG) (pouze radiografická progresi).

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů byly v obou léčebných ramenech vyrovnané. U 168 pacientů randomizovaných k léčbě vorasidenibem byl medián věku 41 let (rozmezí: 21 až 71 let), přičemž 98,8 % pacientů bylo ve věku 18-64 let. Jeden pediatrický pacient ve věku 16 let byl randomizován k placebu a žádný pacient mladší 18 let nebyl randomizován k vorasidenibu. Většina pacientů byli muži (60,1 %), 74,4 % byli běloši, 3,0 % Asijci, 1,2 % černoši, 1,2 % ostatní, 19,6 % neuvedeno a 53,6 % mělo skóre výkonnostního stavu dle Karnofského (KPS; *Karnofsky Performance Status*) 100; 45,8 % pacientů mělo skóre KPS 90-80 a 0,6 % mělo skóre KPS 70-60. Většina pacientů měla alespoň 1 předchozí operaci pro gliom (75 %) a 25 % pacientů mělo ≥ 2 předchozí operace. V obou ramenech mělo 95 % pacientů mutaci IDH1 R132 a 5 % mělo mutaci IDH2 R172.

Výsledky účinnosti pro PFS jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti studie INDIGO (studie AG881-C-004).

Parametr účinnosti	Voranigo 40 mg denně (n=168)	Placebo (n=163)
Přežití bez progresi (PFS)		
Počet příhod, n (%)		
Progresi onemocnění	47 (28,0)	88 (54,0)
Úmrtí	0	0
Medián PFS, měsíce (95% CI)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Poměr rizik (95% CI)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
p-hodnota^c	0,000000067	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout;

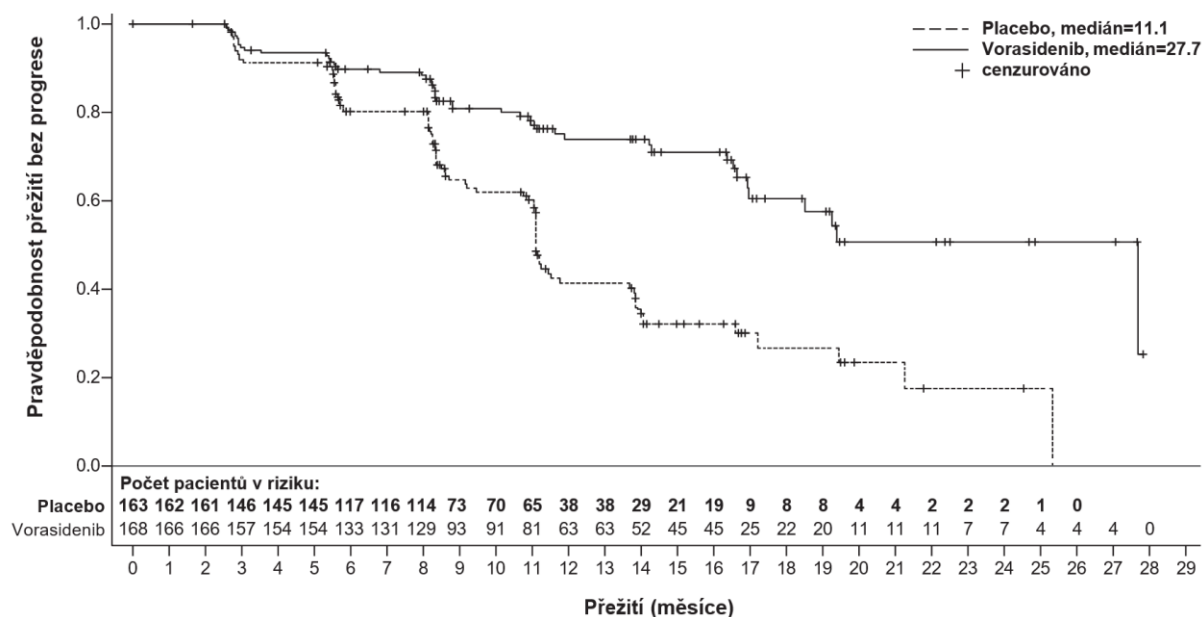
Úplný soubor pro analýzu zahrnoval všechny pacienty, kteří podstoupili randomizaci.

^a 95% interval spolehlivosti pro medián byl vypočten pomocí Brookmeyerovy a Crowleyho metody.

^b Odhadnuto pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika upraveného podle následujících stratifikačních faktorů: stav 1p19q a výchozí velikost nádoru.

^c Odhadnuto na základě jednostranného stratifikovaného log-rank testu. PFS bylo testováno na jednostranné α úrovni účinnosti 0,000359 na základě aktualizované hranice účinnosti odpovídající 82% informační frakci.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce dle hodnocení BIRC ve studii INDIGO



Aktualizované PFS podle analýzy BIRC, provedené u 96 % ($n = 158$) příhod, potvrdilo přínos vorasidenibu ve srovnání s placebem (poměr rizik: 0,35 [95% CI: 0,25; 0,49]). Po 24 měsících byla míra přežití bez progresce 59 % (95% CI: 48,4; 67,8) v rameni s vorasidenibem a 26 % (95% CI: 17,9; 35,3) v rameni s placebem. Medián PFS nebyl odhadnutelný (95% CI: 22,1; NE) pro rameno s vorasidenibem a byl 11,4 (95% CI: 11,1; 13,9) měsíců pro placebo.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku od 12 do méně než 18 let

Použití vorasidenibu u pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let s astrocytome nebo oligodendrogliome s mutací IDH1 nebo IDH2 je podpořeno farmakokinetickými údaji, které prokazují, že věk nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku vorasidenibu (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vorasidenibu byla charakterizována u pacientů s gliome nízkého stupně s mutací IDH1 nebo IDH2 a u zdravých osob. Farmakokinetický profil vorasidenibu je podobný u pacientů s gliome nízkého stupně a u zdravých osob.

Absorpce

Po podání jedné perorální dávky 40 mg byl medián doby do C_{max} (T_{max}) pro vorasidenib 2,0 hodiny, geometrický průměr C_{max} byl 75,4 ng/ml (CV%: 44) a geometrický průměr AUC byl 2,860 h*ng/ml (CV%: 56). V ustáleném stavu byl geometrický průměr C_{max} vorasidenibu 133 ng/ml (CV%: 73) a geometrický průměr AUC 1,988 h*ng/ml (CV%: 95). U většiny pacientů se druhý vrchol plazmatické koncentrace objevil během 24 hodin po podání léku, ale byl nižší než pozorovaná C_{max} za 2 hodiny po podání dávky. Přestože absolutní biologická dostupnost nebyla přímo stanovena, odhaduje se, že absorpce vorasidenibu je střední až vysoká pro 40 mg potahované tablety.

Kumulační poměr byl přibližně 3,8 pro $C_{\max}$ a 4,4 pro AUC. Ustálených plazmatických hladin bylo dosaženo po 2 až 3 týdnech při dávkování jednou denně.

Průměrná hodnota $C_{\max}$ a AUC vorasidenibu se zvýšila 3,1násobně, resp. 1,4násobně, pokud byl vorasidenib podáván s jídlem s vysokým obsahem tuku. Podávání vorasidenibu s nízkotučným jídlem vedlo ke zvýšení $C_{\max}$ vorasidenibu o 2,3násobek a AUC o 1,4násobek (viz bod 4.2).

Distribuce

Vorasidenib má průměrný zdánlivý distribuční objem 3,930 l (CV%: 40). Distribuční objem vorasidenibu po podání jedné mikrodávky 0,1 mg intravenózně je 1,110 litru. Frakce navázaných plazmatických proteinů pro vorasidenib a metabolit AGI-69460 byla 97 %, resp. 87 %. Jak vorasidenib, tak AGI-69460 vykazují preferenční vazbu na sérový albumin před alfa-1 kyselým glykoproteinem. Poměr vorasidenibu v krvi k plazmě je 0,87, poměr v krvi k plazmě pro AGI-69460 je 1,38, a poměr vorasidenibu v mozковém nádoru k plazmatické koncentraci je 1,6.

Biotransformace

Vorasidenib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP1A2 se zanedbatelným až slabým přispěním CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4/5. Cesty mimo CYP mohou přispívat až z 30 % k metabolické clearance vorasidenibu v játrech.

AGI-69460 je aktivní metabolit rozkladu vorasidenibu. Po jednorázové perorální dávce 40 mg vorasidenibu byla pro metabolit AGI-69460 pozorována $T_{\max}$ 336 hodin, pozorovaný geometrický průměr $C_{\max}$ byl 3,32 ng/ml (CV%: 55,6) a geometrický průměr AUC_{0-t} byl 1,172 h*ng/ml (CV%: 61). V ustáleném stavu byl pro AGI-69460 geometrický průměr $C_{\min,ss}$ 111 ng/ml (CV%: 58) a geometrický průměr AUC_{0-4} v 1. den 2. cyklu byl 190 h*ng/ml (CV%: 90).

Interakce

In vitro má vorasidenib silný indukční účinek na citlivé substráty CYP3A4, a středně silný indukční účinek na citlivé substráty CYP2B6 a CYP2C19 (viz bod 4.5).

Údaje *in vitro* naznačují, že vorasidenib je inhibitorem BCRP. Vorasidenib neinhibuje P-glykoprotein (P-gp) ani jaterní transportér OATP1B1 (polypeptid transportující organické anionty). *In vitro* je AGI-69460 inhibitorem BCRP a OATP1B3.

Vorasidenib není substrátem P-gp, BCRP ani jaterních transportérů OATP1B1 a OATP1B3.

Eliminace

Přibližně 89 % podané radioaktivní dávky vorasidenibu, použité ve formě prášku v tobolce s absolutní biologickou dostupností < 34 %, bylo zachyceno během 44 dnů, z toho 85 % ve stolici a 4,5 % v moči. Většina podané radioaktivity, která byla zachycena ve stolici, představovala nezměněný vorasidenib (55 %), zatímco v moči nebyl zjištěn žádný nezměněný vorasidenib.

Průměrný terminální poločas vorasidenibu je 238 hodin (CV%: 57), efektivní poločas je 63,2 hodin (CV%: 75) a průměrná zjevná clearance je 14,0 l/hod (CV%: 56).

Linearita/nelinearita

Po podání přípravku Voranigo se $C_{\max}$ a AUC vorasidenib zvyšují úměrně v rozmezí 10 až 40 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby

U starších pacientů ve věku do 75 let nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku vorasidenibu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin ($\text{eGFR} > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) neměla žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku vorasidenibu. Farmakokinetika vorasidenibu u pacientů s $\text{eGFR} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nebo s poruchou funkce ledvin vyžadující dialýzu není známa.

Porucha funkce jater

Středně těžká porucha funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) neměla žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku vorasidenibu a metabolitu AGI-69460. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nedošlo ke klinicky relevantním změnám celkových ani volných (nevázaných) koncentrací vorasidenibu (byly pozorovány podobné hodnoty C_{max} vorasidenibu a zvýšení AUC_{0-t} vorasidenibu o 26,0 %, kdežto u AGI-69460 byla pozorována snížená expozice) po podání jedné perorální dávky 20 mg vorasidenibu. Farmakokinetika vorasidenibu a AGI-69460 u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) není známa (viz body 4.2 a 4.4).

Další

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku vorasidenibu v závislosti na věku (16 až 75 let), rase, etnické příslušnosti a tělesné hmotnosti (43,5 až 168 kg). U pacientek byla pozorována 1,6krát vyšší expozice vorasidenibu ve srovnání s pacienty mužského pohlaví.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje prokázaly, že věk nemá na farmakokinetiku vorasidenibu žádný klinicky významný vliv. Očekává se, že expozice vorasidenibu bude podobná u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlavní cílové toxicity zjištěné během studií toxicity po opakovaném podávání se týkají jater, gastrointestinálního traktu, kůže, ledvin, kosterního svalstva, reprodukčních orgánů a mléčné žlázy.

Vorasidenib nebyl genotoxický v *in vitro* bakteriálním testu reverzní mutace (Amesův test), *in vitro* mikrojaderném testu na lidských lymfocytech a *in vivo* mikrojaderném testu na kostní dřeni potkanů. AGI-69460, jeho hlavní cirkulující metabolit, nebyl genotoxický v Amesově testu, *in vitro* mikrojaderném testu na lidských lymfocytech a *in vivo* mikrojaderném testu na kostní dřeni potkanů a Cometově testu.

Ve 13týdenní studii na opicích byla hyperplazie Kupfferových buněk pozorována při primární pitvě a zhoršila se po období zotavení při 8násobku klinické expozice. Kromě toho nálezy ze studií toxicity u potkanů naznačovaly hormonální poruchy. Takové nálezy mohou naznačovat potenciální karcinogenní riziko. Studie karcinogenity nebyly s vorasidenibem dosud provedeny.

Studie fertility na zvířatech nebyly s vorasidenibem provedeny. Účinky na reprodukční orgány po podání vorasidenibu byly zaznamenány během studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů. Nežádoucí účinky na samičí reprodukční orgány zahrnovaly atrofii vaječníků, dělohy, děložního hrdla a pochvy a změny estrálního cyklu. U samců potkanů byly zaznamenány účinky na nadvarlata (buněčné zbytky), semenné vajíčky/prostatu (atrofie) a varlata (hmotnosti, tubulární degenerace). Tyto nálezy byly pozorovány při nejnižší testované dávce 5 mg/kg/den ve 13týdenní studii na potkanech, která vedla k 26násobně vyšší úrovni expozice ve srovnání s expozicí u lidí při denní dávce 50 mg.

Vorasidenib způsobil embryofetální toxicitu u březích potkanů a králíků (vyšší výskyt resorpcí, opožděná osifikace, viscerální malformace ledvin a varlat u potkanů). Tyto účinky se vyskytly při

dávkách, které byly vyšší ve srovnání s pacienty, kteří dostávali terapeutickou denní dávku. Poměry expozice při NOAEL pro embryofetální vývoj byly 8,0 až 28,5 u potkanů a 1,1 až 4,9 u králíků, ve dnech březosti 6 a 17 u potkanů a 6 a 19 u králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Sodná sůl kroskarmelózy

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (obsahuje mikrokrystalickou celulózu a koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Magnesium-stearát (E 470b)

Natrium-laurylsulfát (E 487)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Monohydrát laktózy

Makrogol (E 1521)

Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Hypromelóza (E 464)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE lahvička s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem a polyethylenovou (PE) indukční těsnící vložkou, obsahující tři silikagelová vysoušedla v HDPE nádobkách. Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pacienti musí být upozorněni, aby nepolykali silikagelové vysoušedlo, které se nachází v lahvičce s tabletami.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 9. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.