

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voranigo 10 mg tabletki powlekane
VoraniGo 40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Voranigo 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg worasydenibu (w postaci hemicytrynianu półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną, co odpowiada 0,60 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Voranigo 40 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg worasydenibu (w postaci hemicytrynianu półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera laktozę jednowodną, co odpowiada 2,39 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Voranigo 10 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki o średnicy 6 mm, z nadrukowanym oznakowaniem „10” po jednej stronie tabletki.

Voranigo 40 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki o długości 14,8 mm i szerokości 6,3 mm, z nadrukowanym oznakowaniem „40” po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Voranigo w monoterapii jest wskazany w leczeniu gwałtownego lub skąpodrzewiaka stopnia 2., z mutacją IDH1 R132 lub IDH2 R172, bez istotnego wzmocnienia kontrastowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg,

u których przeprowadzono jedynie interwencję chirurgiczną i którzy nie wymagają natychmiastowej radioterapii ani chemioterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Przed przyjęciem produktu Voranigo pacjenci muszą uzyskać potwierdzenie mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1) R132 lub mutacji w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 2 (IDH2) R172 za pomocą odpowiedniego testu diagnostycznego. Mutację IDH1 R132 lub IDH2 R172 należy ocenić za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* z oznakowaniem CE nie jest dostępny, mutację IDH1 R132 lub IDH2 R172 należy ocenić za pomocą alternatywnego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Voranigo u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 40 mg raz na dobę - dla pacjentów ważących co najmniej 40 kg. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów ważących mniej niż 40 kg ze względu na brak danych klinicznych w tej populacji.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia.

Pominięcie lub opóźnione przyjęcie dawek

Jeśli dawka była pominięta lub nie została przyjęta o zwykłej porze, należy ją przyjąć tak szybko jak to jest możliwe, w ciągu 6 godzin od pory przypadającej na przyjęcie pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjmować regularnie o ustalonej porze.

Jeżeli minęło więcej niż 6 godzin od pory przypadającej na przyjęcie pominiętej dawki, dawkę należy pominąć i przyjąć następną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze.

W przypadku wymiotów nie należy przyjmować kolejnych tabletek. Tabletki należy przyjmować o zwykłej porze następnego dnia.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu i monitorowanie

Przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, następnie raz w miesiącu przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie, jeśli jest to wskazane klinicznie, należy wykonać pełną morfologię i badanie parametrów chemicznych krwi, w tym aktywność enzymów wątrobowych. Niektórzy pacjenci mogą wymagać częstszego i ciągłego monitorowania (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych

Może być konieczne przerwanie podawania dawki lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. Zalecane poziomy zmniejszenia dawki przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane poziomy zmniejszenia dawki

Poziom dawki	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	40 mg raz na dobę	Jedna tabletka 40 mg / raz na dobę

Poziom dawki	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Pierwsze zmniejszenie dawki	20 mg raz na dobę	Dwie tabletki 10 mg / raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	10 mg raz na dobę	Jedna tabletka 10 mg / raz na dobę

Zalecane modyfikacje dawki produktu Voranigo i postępowanie w przypadku działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki produktu Voranigo i postępowanie w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Ciężkość ^a	Postępowanie i modyfikacje dawki
Hepatotoksyczność (zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT) (patrz punkt 4.4)	Stopień 1. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT > GGN do 3 x GGN <i>bez</i> jednoczesnego stężenia bilirubiny całkowitej wynoszącego > 2 x GGN	Należy kontynuować podawanie produktu Voranigo w aktualnej dawce. Co tydzień należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych aż do powrotu wartości < stopnia 1.
	Stopień 2. Aktywność AlAT lub AspAT >3 do 5 x GGN <i>bez</i> jednoczesnego stężenia bilirubiny całkowitej wynoszącego > 2 x GGN	<u>Pierwsze wystąpienie:</u> należy wstrzymać podawanie produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤ 1. lub stanu wyjściowego. - Powrót do zdrowia w ciągu ≤28 dni, wznowienie leczenia produktem Voranigo w tej samej dawce. - Powrót do zdrowia w ciągu >28 dni, wznowienie leczenia produktem Voranigo w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1). <u>Nawrót:</u> należy wstrzymać podawanie produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤1. lub stanu wyjściowego i wznowić leczenie produktem Voranigo w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1).
	Stopień 3. Aktywność AlAT lub AspAT >5 do 20 x GGN <i>bez</i> jednoczesnego stężenia bilirubiny całkowitej wynoszącego > 2 x GGN	<u>Pierwsze wystąpienie:</u> należy wstrzymać podawanie produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤1. lub stanu wyjściowego. - Powrót do zdrowia w ciągu ≤28 dni, wznowienie leczenia produktem Voranigo w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1). - Jeśli nie nastąpi powrót do zdrowia w ciągu ≤28 dni, należy

		trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo. <u>Nawrót:</u> należy trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤ 1 . lub stanu wyjściowego.
	Stopień 2. lub 3. Dowolna aktywność AlAT lub AspAT >3 do $20 \times$ GGN z jednoczesnym stężeniem bilirubiny całkowitej wynoszącym $>2 \times$ GGN w przypadku braku jasnego alternatywnego wyjaśnienia. ^b	Należy trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤ 1 . lub stanu wyjściowego.
	Stopień 4. Dowolna aktywność AlAT lub AspAT $>20 \times$ GGN	Należy trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo i monitorować aktywność enzymów wątrobowych dwa razy w tygodniu do czasu powrotu wartości do stopnia ≤ 1 . lub stanu wyjściowego.
Inne działania niepożądane	Stopień 3.	<u>Pierwsze wystąpienie:</u> należy wstrzymać stosowanie produktu Voranigo do czasu powrotu wartości do stopnia ≤ 1 . lub stanu wyjściowego. Wznović stosowanie produktu Voranigo w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1). <u>Nawrót:</u> należy trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo.
	Stopień 4.	Należy trwale zaprzestać stosowania produktu Voranigo.

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

^a Działania niepożądane sklasyfikowane według National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), wersja 5.0.

^b Jeśli zostanie zidentyfikowana alternatywna etiologia, należy rozważyć wznowienie stosowania produktu Voranigo w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1) po powrocie wartości do stopnia 1. lub do stanu wyjściowego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] > 40 ml/min/1,73 m²pc.). Nie badano farmakokinetyki worasydenibu i metabolitu AGI-69460 u pacjentów z wartością eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m²pc. lub z zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy. Nie należy stosować worasydenibu u pacjentów z wartością eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m²pc. lub u pacjentów wymagających dializy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano farmakokinetyki worasydenibu i AGI-69460 u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Worasydenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a ta grupa pacjentów powinna być dokładnie monitorowana (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych klinicznych dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt Voranigo podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować raz na dobę o mniej więcej tej samej porze każdego dnia. Pacjenci nie powinni nic jeść przynajmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Voranigo (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, nie należy ich dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ brak dostępnych danych potwierdzających podobną biodostępność produktu leczniczego w przypadku przyjmowania tabletek w inny niż zalecany sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych worasydenibem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN), wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej 2 razy powyżej wartości GGN (patrz punkt 4.8). U jednego pacjenta leczonego worasydenibem obserwowano niewydolność wątroby i martwicę wątroby, a u jednego pacjenta leczonego worasydenibem obserwowano autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące leczenia, a następnie raz w miesiącu przez pierwsze 2 lata leczenia oraz później, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych (w tym aktywność AlAT, AspAT i gamma-glutamylotransferazy (GGT)) oraz stężenie bilirubiny całkowitej. Należy rozważyć cotygodniowe monitorowanie aktywności AlAT lub AspAT, w celu sprawdzenia, czy są równe lub poniżej wartości wynoszącej 3 razy GGN. Należy wstrzymać stosowanie produktu, zmniejszyć dawkę lub trwale zaprzestać leczenia w zależności od nasilenia nieprawidłowości aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.2).

Ryzyko rakotwórczości

Wyniki badań na zwierzętach mogą sugerować potencjalne ryzyko rakotwórczości (szczególnie dla wątroby, patrz punkt 5.3). Badania dotyczące rakotwórczości nie zostały jeszcze przeprowadzone,

a długoterminowe dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa są niewystarczające. Z tego względu nie można wykluczyć ryzyka rakotwórczości u ludzi.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Worasydenib podany kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciążowego. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. Kobietom planującym poczęcie dziecka należy zalecić skorzystanie z poradnictwa w zakresie reprodukcji.

Worasydenib może zmniejszać stężenia hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i z tego względu, podczas leczenia oraz przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku, zaleca się jednocześnie stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Pacjenci płci męskiej

Mężczyźni mający partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady dotyczącej kriokonserwacji nasienia (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worasydenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Worasydenib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wcześniej istniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), a ta grupa pacjentów powinna być dokładnie monitorowana (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki ani bezpieczeństwa stosowania worasydenibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m²pc.) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy. Nie należy stosować worasydenibu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Laktoza

Produkt Voranigo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że worasydenib jest silnym induktorem poprzez aktywację receptora pregnanu X (PXR) i może wpływać na ekspozycję w osoczu jednocześnie podawanych leków, które są metabolizowane lub transportowane przez enzymy albo transportery, których ekspresja odbywa się za pośrednictwem PXR.

Wpływ innych produktów leczniczych na worasydenib

Silne inhibitory CYP1A2

Jednoczesne stosowanie worasydenibu z silnymi inhibitorami CYP1A2 (fluwoksaminą i cyprofloksacyną) może zwiększać stężenie worasydenibu w osoczu. Podczas leczenia worasydenibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP1A2 i rozważyć alternatywne terapie lekami, które nie są silnymi inhibitorami CYP1A2.

W badaniu *in vivo* interakcji lekowych, jednoczesne podanie 20 mg worasydenibu z silnym inhibitorem CYP1A2 (500 mg cyprofloksacyny dwa razy na dobę przez 14 dni) zwiększało maksymalne stężenie worasydenibu w osoczu (C_{max}) o 29% i wartość pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) o 153%.

Umiarkowane induktory CYP1A2

Jednoczesne podawanie worasydenibu z umiarkowanymi induktorami CYP1A2 (fenytoiną i ryfampicyną) może zmniejszać stężenie worasydenibu w osoczu. Podczas leczenia worasydenibem należy rozważyć alternatywne terapie lekami, które nie są umiarkowanymi induktorami CYP1A2.

Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce worasydenibu po jednoczesnym podaniu worasydenibu z omeprazolem, lekiem zmniejszającym wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Wpływ worasydenibu na inne produkty lecznicze

Substraty cytochromu P450 (CYP) o wąskim indeksie terapeutycznym

Jednoczesne stosowanie worasydenibu z substratami CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (w tym, między innymi, amitryptyliną, alfentanylem, karbamazepiną, cyklosporyną, dosulepiną, ewerolimusem, fentanylem, fosfenytoiną, ifosfamidem, imipraminą, fenobarbitaliem, fenytoiną, pimozydem, chinidyną, syrolimusem, takrolimusem, tamoksyfenem, trimipraminą, kwasem walproinowym i warfaryną) może zmniejszać stężenia tych produktów leczniczych w osoczu. U pacjentów przyjmujących worasydenib należy unikać jednoczesnego stosowania substratów tych enzymów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Wrażliwe substraty enzymów CYP bez wąskiego indeksu terapeutycznego

Jednoczesne stosowanie worasydenibu z wrażliwymi substratami CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4 bez wąskiego indeksu terapeutycznego (w tym, między innymi, bupropionem, buspironem, celekoksybem, darunawirem, ibrutynibem, midazolamem, repaglinidem, sakwinawirem, typranawirem i triazolamem) może zmniejszać stężenia tych produktów leczniczych w osoczu. Podczas leczenia worasydenibem należy rozważyć alternatywne terapie lekami, które nie są wrażliwymi substratami tych enzymów.

Interakcje z transporterami

In vitro worasydenib jest inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP – ang. *breast cancer resistance protein*) (patrz punkt 5.2).

Podczas stosowania worasydenibu z substratami BCRP (w tym, między innymi, rozuwastatyną) należy zachować ostrożność.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne

Worasydenib może zmniejszać stężenia hormonalnych produktów antykoncepcyjnych i z tego względu, podczas leczenia oraz przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku, zaleca się jednoczesne stosowanie mechanicznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia worasydenibem zaleca się wykonanie testu ciążowego (patrz punkt 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. Ponieważ nie badano wpływu worasydenibu na metabolizm i skuteczność ogólnie działających hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, w celu uniknięcia ciąży należy stosować mechaniczne metody jako drugą formę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania worasydenibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować worasydenibu w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy worasydenib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu worasydenibu na płodność u ludzi. Podczas badań toksyczności po podaniu wielokrotnym zwierzętom płci żeńskiej i męskiej obserwowano zmiany dotyczące narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych działań nie jest znane. Pacjentom i pacjentkom planującym poczęcie dziecka należy doradzić, aby zasięgnęły porady w zakresie reprodukcji, a mężczyznom – uzyskanie porady dotyczącej kriokonserwacji nasienia przed leczeniem (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Worasydenib nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, były: zwiększenie aktywności ALAT (59,3%), zwiększenie aktywności AspAT (45,5%), zwiększenie aktywności GGT (37,7%), zmęczenie (36,5%) oraz biegunka (24,6%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . było zwiększenie aktywności ALAT (9,6%), zwiększenie aktywności AspAT (4,2%) i zwiększenie aktywności GGT (3,0%).

U 0,6% pacjentów, którzy otrzymali produkt Voranigo, wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci zwiększonej aktywności ALAT.

U 3,0% pacjentów zgłoszono trwałe przerwanie stosowania worasydenibu ze względu na zwiększoną aktywność ALAT ≥ 3 . stopnia.

Przerwy w podawaniu leku z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 18,6% pacjentów leczonych worasydenibem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwania podawania leku było zwiększenie aktywności AlAT (14,4%) i zwiększenie aktywności AspAT (6,0%).

Zmniejszenia dawki worasydenibu ze względu na działanie niepożądane dokonano u 9,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym wymagającym zmniejszenia dawki było zwiększenie aktywności AlAT (7,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych worasydenibem wymieniono poniżej w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych worasydenibem w badaniu INDIGO (badanie AG881-C-004) (N=167)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia
		Zmniejszenie apetytu
		Hipofosfatemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Ból brzucha
	Często	Choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^a
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^a
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ^a
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie

^a Nieprawidłowość wyniku badań laboratoryjnych zdefiniowano jako nową lub pogorszoną o co najmniej jeden stopień w porównaniu z wartością wyjściową, lub wartość wyjściowa jest nieznana.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W badaniu AG881-C-004, spośród 167 pacjentów leczonych worasydenibem, u 18,6% wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT 3 razy powyżej wartości GGN, a u 8,4% - zwiększenie aktywności

AspAT 3 razy powyżej wartości GGN. Wśród tych pacjentów, u 1,2% występowało jednocześnie zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT 3 razy powyżej wartości GGN i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej 2 razy powyżej wartości GGN. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny było przemijające i ustępowało lub ustępowało po modyfikacji dawki albo trwałym zaprzestaniu leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4). U jednego pacjenta leczonego worasydenibem obserwowano niewydolność wątroby i martwicę wątroby, a u jednego pacjenta leczonego worasydenibem obserwowano autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania toksyczność może objawiać się zaostrzeniem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem worasydenibu (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować pacjentów i zapewnić im odpowiednie leczenie wspomagające (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania worasydenibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe
kod ATC: L01XM04

Mechanizm działania

Worasydenib jest inhibitorem, który działa na zmutowane enzymy IDH1 oraz IDH2. U pacjentów z gwiaździkiem lub skąpodrzewiakiem, mutacje IDH1 oraz IDH2 prowadzą do nadprodukcji onkogenego metabolitu 2-hydroksyglutaranu (2-HG), co powoduje upośledzenie różnicowania komórek, przyczyniając się do onkogenezy. Hamowanie zmutowanych białek IDH1 i IDH2 przez worasydenib hamuje nieprawidłowe wytwarzanie 2-HG prowadząc do różnicowania komórek nowotworowych i ograniczenia ich proliferacji. Nie przeprowadzono badań przedklinicznych oceniających zdolność worasydenibu do zmniejszania wielkości guza.

Działanie farmakodynamiczne

Zaobserwowano, że terapeutyczna dobową dawką worasydenibu zmniejsza stężenie 2-HG w guzie u pacjentów z glejakiem z mutacją IDH1 lub IDH2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania worasydenibu oceniano w badaniu INDIGO, randomizowanym (1:1), wielośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu 3 fazy z udziałem 331 dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat o masie ciała ≥ 40 kg. Kwalifikujący się pacjenci musieli mieć rozpoznanego gwiaździka lub skąpodrzewiaka stopnia 2., zgodnie

z kryteriami WHO z 2016 r., z mutacją IDH1 R132 lub mutacją IDH2 R172, przeszli zabieg chirurgiczny, w tym biopsję, częściową resekcję (*sub-total resection*) lub całkowitą resekcję (*gross-total resection*), jako jedyne leczenie i, w opinii badacza, nie wymagali natychmiastowej chemioterapii ani radioterapii. Do badania włączono pacjentów, u których chorobę można było ocenić za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI), choroba była mierzalna i nie ulegała wzmocnieniu, była potwierdzona przez komitet niezależnej zaślepionej oceny (BIRC – ang. *blinded independent review committee*). Na udział w badaniu zezwolono pacjentom z centralnie potwierdzoną wzmacniającą się chorobą, pod warunkiem, że wzmocnienie było minimalne, nieguzkowate, niemierzalne i nie uległo zmianie pomiędzy dwoma ostatnimi badaniami obrazowymi. Z badania INDIGO wykluczono pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię lub radioterapię. Status mutacji IDH1 lub IDH2 określono prospektywnie za pomocą testu *Oncomine Dx Target Test*.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej worasydenib w dawce 40 mg doustnie raz na dobę, lub dopasowane placebo aż do progresji choroby widocznej w badaniach obrazowych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Randomizację stratyfikowano według lokalnego statusu 1p/19q (kodelecja lub brak kodelecji) oraz wyjściowej wielkości guza (średnica ≥ 2 cm lub < 2 cm). Pacjenci, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo, mogli być przeniesieni do grupy otrzymującej worasydenib po udokumentowanej progresji choroby widocznej w badaniach obrazowych, pod warunkiem, że w opinii badacza nie wymagali natychmiastowej chemioterapii ani radioterapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od progresji ocenionej radiologicznie (ang. *progression free survival*, PFS), ocenione przez BIRC zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w neuroonkologii dla glejaka o niskim stopniu złośliwości (RANO-LGG – ang. *Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma*) (tylko progresja radiograficzna).

Dane demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby były zrównoważone między leczonymi grupami. Wśród 168 pacjentów losowo przydzielonych do grupy worasydenibu mediana wieku wynosiła 41 lat (zakres: 21 do 71 lat), przy czym 98,8% było w wieku od 18 do 64 lat. Jednego pacjenta należącego do populacji dzieci i młodzieży w wieku 16 lat przydzielono losowo do grupy placebo, a żaden pacjent w wieku poniżej 18 lat nie został losowo przydzielony do grupy worasydenibu. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (60,1%), 74,4% było rasy białej, 3,0% było Azjatami, 1,2% było rasy czarnej, 1,2% stanowili inni pacjenci, 19,6% nie zostało zgłoszonych, a 53,6% miało wynik w skali Karnofsky'ego (KPS – ang. *Karnofsky Performance Status*) wynoszący 100, 45,8% miało wynik w skali KPS wynoszący 90-80, a 0,6% miało wynik w skali KPS wynoszący 70-60. Większość pacjentów przeszła co najmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny z powodu glejaka (75%), a 25% przeszło ≥ 2 wcześniejsze zabiegi chirurgiczne. W obu grupach 95% pacjentów miało mutację IDH1 R132, a 5% miało mutację IDH2 R172.

Wyniki skuteczności dla PFS podsumowano w Tabeli 4 i na Rysunku 1.

Tabela 4: Wyniki skuteczności w badaniu INDIGO (badanie AG881-C-004)

Parametr skuteczności	Voranigo 40 mg na dobę (n=168)	Placebo (n=163)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń, n (%)		
Postępująca choroba	47 (28,0)	88 (54,0)
Zgon	0	0
Mediana PFS, miesiące (95% CI)^a	27,7 (17,0, NO)	11,1 (11,0, 13,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)^b	0,39 (0,27, 0,56)	
Wartość p^c	0,000000067	

Skróty: CI = Przedział ufności (ang. *Confidence interval*); NO = Nie do oszacowania;

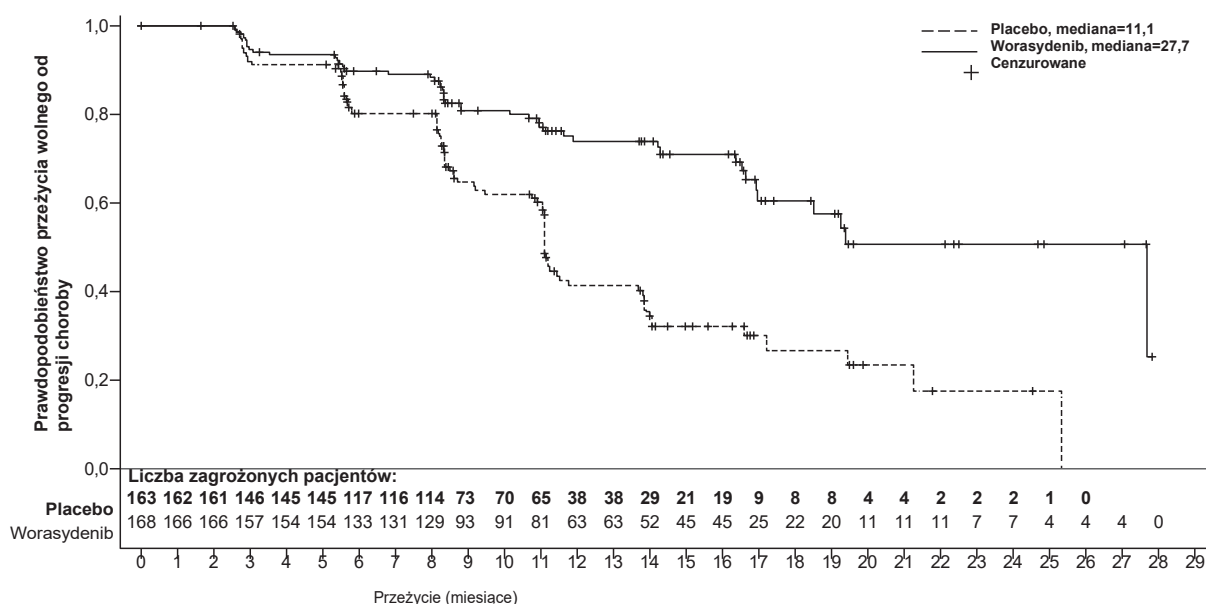
Pełny zestaw analiz obejmował wszystkich pacjentów, którzy byli losowo przydzielani do grup.

^a Przedział ufności 95% dla mediany obliczono za pomocą metody Brookmeyera i Crowleya.

^b Oszacowano za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa skorygowanego o następujące czynniki stratyfikacji: status 1p/19q i wyjściowa wielkość guza.

^c Oszacowano na podstawie jednostronnego stratyfikowanego testu log-rank. Wartość PFS testowano na jednostronnym poziomie istotności α wynoszącym 0,000359, w oparciu o zaktualizowaną granicę skuteczności odpowiadającą 82% frakcji informacji.

Rysunek 1: Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) według przeglądu BIRC w badaniu INDIGO



Zaktualizowana analiza PFS przeprowadzona przez BIRC, wykonana przy 96% (N=158) zdarzeń, potwierdziła korzyść ze stosowania worasydenibu w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka: 0,35 [95% CI: 0,25, 0,49]). Po 24 miesiącach wskaźnik PFS wynosił 59% (95% CI: 48,4, 67,8) w grupie worasydenibu i 26% (95% CI: 17,9, 35,3) w grupie placebo. Mediana PFS była nie do oszacowania (95% CI: 22,1, NO) dla grupy worasydenibu i wynosiła 11,4 miesiąca (95% CI: 11,1, 13,9) dla grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat

Stosowanie worasydenibu u pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat z gwardziakiem lub skąpodrzewiakiem, z mutacją IDH1 lub IDH2, potwierdzają dane farmakokinetyczne wykazujące, że wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę worasydenibu scharakteryzowano u pacjentów z glejakiem o niskim stopniu złośliwości z mutacją IDH1 lub IDH2 oraz u zdrowych osób. Profil farmakokinetyczny worasydenibu jest podobny u pacjentów z glejakiem o niskim stopniu złośliwości i u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg, mediana czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) wynosiła dla worasydenibu 2,0 godziny, średnia geometryczna wartości C_{max} wynosiła 75,4 ng/ml (CV%: 44), a średnia geometryczna wartości AUC wynosiła 2860 godz.*ng/ml (CV%: 56). W stanie stacjonarnym średnia geometryczna wartości C_{max} worasydenibu wynosiła 133 ng/ml (CV%: 73), a średnia geometryczna wartości AUC wynosiła 1988 godz.*ng/ml (CV%: 95). U większości pacjentów drugi szczyt stężenia w osoczu wystąpił w ciągu 24 godzin po podaniu leku, ale był niższy niż wartość C_{max} obserwowana 2 godziny po podaniu dawki leku. Chociaż bezwzględna biodostępność nie została bezpośrednio określona, szacuje się, że wchłanianie worasydenibu jest umiarkowane do dużego dla tabletek powlekanych 40 mg.

Współczynniki kumulacji wynosiły około 3,8 dla wartości C_{max} i 4,4 dla wartości AUC. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięto po 2 do 3 tygodniach podawania leku raz na dobę.

Średnie wartości C_{max} i AUC dla worasydenibu zwiększyły się odpowiednio 3,1-krotnie i 1,4-krotnie, gdy worasydenib podawano z posiłkiem bogatotłuszczowym. Podanie worasydenibu z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC dla worasydenibu odpowiednio 2,3 i 1,4-krotnie (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji worasydenibu wynosi 3930 l (CV%: 40). Objętość dystrybucji worasydenibu po podaniu dożylnym pojedynczej mikrodawki 0,1 mg wynosi 1110 l. Frakcja związanych białek osocza dla worasydenibu i AGI-69460 wynosiła odpowiednio 97% i 87%. Zarówno worasydenib, jak i AGI-69460 wykazują preferencyjne wiązanie z albuminami surowicy w porównaniu z alfa-1-kwasną glikoproteiną. Stosunek zawartości worasydenibu we krwi do zawartości w osoczu wynosi 0,87, stosunek zawartości AGI-69460 we krwi do zawartości w osoczu wynosi 1,38, a stosunek zawartości worasydenibu w guzie mózgu do stężenia w osoczu wynosi 1,6.

Metabolizm

Worasydenib jest metabolizowany głównie przez CYP1A2 z nieistotnym lub niewielkim udziałem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. Szlaki niezwiązane z CYP mogą przyczyniać się do nawet 30% metabolicznego klirensu wątrobowego worasydenibu.

AGI-69460 jest dalszym aktywnym metabolitem worasydenibu. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg worasydenibu, zaobserwowana wartość T_{max} dla metabolitu AGI-69460 wynosiła 336 godzin, zaobserwowana średnia geometryczna wartości C_{max} wynosiła 3,32 ng/ml (CV%: 55,6), a średnia geometryczna wartości AUC_{0-t} wynosiła 1172 godz.*ng/ml (CV%: 61). W stanie stacjonarnym, dla AGI-69460 średnia geometryczna wartości $C_{min,ss}$ wynosiła 111 ng/ml (CV%: 58), a średnia geometryczna wartości AUC_{0-4} w cyklu 2. dzień 1. wynosiła 190 godz.*ng/ml (CV%: 90).

Interakcje

In vitro, worasydenib ma silne działanie indukcyjne na wrażliwe substraty CYP3A4 i umiarkowany wpływ indukcyjny na wrażliwe substraty CYP2B6 i CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

Dane *in vitro* wskazują, że worasydenib jest inhibitorem BCRP. Worasydenib nie hamuje glikoproteiny P (P-gp) ani transportera wątrobowego - polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1. *In vitro*, AGI-69460 jest inhibitorem BCRP oraz OATP1B3.

Worasydenib nie jest substratem P-gp, BCRP ani transporterów wątrobowych OATP1B1 i OATP1B3.

Eliminacja

Około 89% podanej radioaktywnej dawki worasydenibu, w postaci proszku w kapsułce, o całkowitej biodostępności wynoszącej $\leq 34\%$, zostało odzyskane w ciągu 44 dni, z czego 85% w kale i 4,5% w moczu. Większość podanej radioaktywności wykrytej w kale stanowił worasydenib w postaci niezmienionej (55%), natomiast w moczu nie wykryto niezmienionego worasydenibu.

Średni okres półtrwania worasydenibu w fazie końcowej eliminacji wynosi 238 godzin (CV%: 57), efektywny okres półtrwania wynosi 63,2 godziny (CV%: 75), a średni pozorny klirens wynosi 14,0 l/godz. (CV%: 56).

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu produktu Voranigo, wartości $C_{\max}$ i AUC worasydenibu zwiększają się proporcjonalnie w zakresie dawek od 10 do 40 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu u pacjentów w podeszłym wieku do 75 lat (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek ($eGFR > 40$ ml/min/1,73 m²pc.) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu. Farmakokinetyka worasydenibu u pacjentów z $eGFR \leq 40$ ml/min/1,73 m²pc. lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy jest nieznana.

Zaburzenia czynności wątroby

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu oraz AGI-69460. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w stężeniu całkowitego lub wolnego (niezwiązanego) worasydenibu (obserwowano podobne wartości $C_{\max}$ i zwiększenie wartości AUC_{0-t} worasydenibu o 26,0%, natomiast obserwowano zmniejszoną ekspozycję na AGI-69460) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg worasydenibu. Farmakokinetyka worasydenibu oraz AGI-69460 u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) jest nieznana (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu w zależności od wieku (16 do 75 lat), rasy, pochodzenia etnicznego i masy ciała (43,5 kg do 168 kg). Zaobserwowano, że u pacjentek ekspozycja na worasydenib była 1,6 razy większa w porównaniu z pacjentami płci męskiej.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne wykazały, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę worasydenibu. Oczekuje się, że ekspozycja na worasydenib będzie podobna u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne docelowe działania toksyczne zidentyfikowane podczas badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dotyczą wątroby, przewodu pokarmowego, skóry, nerek, mięśni szkieletowych, narządów rozrodczych oraz gruczołów mlekowych.

Worasydenib nie wykazywał genotoksyczności w teście odwrotnych mutacji bakterii *in vitro* (test Ames), testach mikrojądrowych *in vitro* ludzkich limfocytów i testach mikrojądrowych *in vivo* szpiku kostnego szczura. AGI-69460, jego główny krążący metabolit, nie wykazał genotoksyczności w teście Ames, teście mikrojądrowym *in vitro* ludzkich limfocytów oraz teście mikrojądrowym *in vivo* szpiku kostnego szczura i testach kometowych (*Comet assays*).

W 13-tygodniowym badaniu na małpach podczas głównej sekcji zwłok zaobserwowano rozrost komórek Kupffera, który uległ nasileniu po okresie rekonwalescencji przy 8-krotnej ekspozycji klinicznej. Ponadto wyniki badań toksyczności na szczurach sugerowały zaburzenia hormonalne. Takie odkrycia mogą sugerować potencjalne ryzyko nowotworu. Nie przeprowadzono jeszcze badań rakotwórczości worasydenibu.

Nie przeprowadzono badań wpływu worasydenibu na płodność u zwierząt. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek worasydenibu szczurom zaobserwowano wpływ na narządy rozrodcze. Do działań niepożądanych dotyczących żeńskich narządów rozrodczych zaliczono atrofię jajników, macicy, szyjki macicy i pochwy oraz zmiany cyklu rujowego. U samców szczurów zaobserwowano wpływ na najądrza (detryt komórkowy), pęcherzyki nasienne/prostatę (atrofia) i jądra (masa, zwyrodnienie kanalików). Wyniki te zaobserwowano w przypadku najmniejszej badanej dawki wynoszącej 5 mg/kg mc./dobę w 13-tygodniowym badaniu na szczurach, co skutkowało poziomem ekspozycji 26-krotnie większym niż ekspozycja u ludzi po podaniu dawki dobowej wynoszącej 50 mg.

Worasydenib powodował toksyczne działanie na zarodek i płód u ciężarnych szczurów i królików (większa częstość występowania resorpcji, opóźnione kostnienie, wady rozwojowe nerek i jąder u szczurów). Działania te występowały po zastosowaniu większych dawek w porównaniu z pacjentami otrzymującymi dobową dawkę terapeutyczną. Wskaźniki narażenia przy dawce NOAEL (ang. *no observed adverse effect level*) dla rozwoju zarodka i płodu u szczurów oraz królików wynosiły odpowiednio 8,0 do 28,5 oraz 1,1 do 4,9, w 6. i 17. dniu ciąży u szczura oraz w 6. i 19. dniu ciąży u królika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna krzemionkowana (zawiera celulozę mikrokrystaliczną i krzemionkę koloidalną bezwodną)

Magnezu stearynian (E470b)

Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Laktoza jednowodna
Makrogol (E1521)

Tusz

Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Hypromeloza (E464)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z HDPE z zamknięciem z polipropylenu (PP), zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz ze zgrzewaną indukcyjnie wkładką uszczelniającą z polietylenu (PE), zawierająca 3 pojemniki z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć w postaci żelu krzemionkowego. Wielkość opakowania to 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Należy poinformować pacjentów, aby nie połykali środka pochłaniającego wilgoć w postaci żelu krzemionkowego, znajdującego się w butelce z tabletkami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2025 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17/09/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.