

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voranigo 10 mg comprimidos revestidos por película
Voranigo 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voranigo 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de vorasidenib (como ácido hemicítrico, hemi-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém lactose mono-hidratada, equivalente a 0,60 mg de lactose (ver secção 4.4).

Voranigo 40 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de vorasidenib (como ácido hemicítrico, hemi-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém lactose mono-hidratada, equivalente a 2,39 mg de lactose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Voranigo 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, brancos a esbranquiçados, com 6 mm de diâmetro, com a gravação “10” numa das faces.

Voranigo 40 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos, brancos a esbranquiçados, com um comprimento de 14,8 mm e largura de 6,3 mm, com a gravação “40” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Voranigo em monoterapia é indicado no tratamento do astrocitoma ou oligodendroglioma de Grau 2, predominantemente sem realce após captação de contraste, com mutação R132 IDH1 ou mutação R172 IDH2, em doentes adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade e com pelo menos 40 kg de peso, que tenham sido apenas sujeitos a intervenção cirúrgica e não necessitem imediatamente de radioterapia ou quimioterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes de tomar Voranigo, os doentes têm de ter a confirmação de uma mutação na isocitrato desidrogenase-1 (IDH1) R132 ou na isocitrato desidrogenase-2 (IDH2) R172 através de um teste de diagnóstico apropriado. A presença de uma mutação R132 IDH1 ou R172 IDH2 deve ser avaliada por um teste de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE para o objetivo pretendido. Se o DIV com a marcação CE não estiver disponível, a mutação R132 IDH1 ou R172 IDH2 deve ser avaliada por um teste alternativo validado.

Posologia

A dose recomendada de Voranigo em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade é de 40 mg uma vez por dia para doentes com, pelo menos, 40 kg de peso. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica em doentes com peso inferior a 40 kg devido à falta de dados clínicos nessa população.

O tratamento deve ser continuado enquanto for observado benefício clínico ou até que o tratamento deixe de ser tolerado pelo doente.

Doses esquecidas ou atrasadas

Se uma dose for esquecida ou não for tomada no horário habitual, deve ser tomada o mais rapidamente possível, no intervalo de 6 horas após a dose esquecida. A dose seguinte deve ser tomada no horário programado habitual.

Se uma dose for esquecida por mais de 6 horas, esta deve ser ignorada e a dose seguinte deve ser tomada no horário programado habitual.

Em caso de vômito, não devem ser tomados comprimidos de substituição. Os comprimidos devem ser tomados normalmente no dia seguinte.

Precauções a serem tomadas antes da administração e monitorização

Devem ser realizados hemogramas completos e análises sanguíneas incluindo a colheita e avaliação das enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento, a cada duas semanas durante os primeiros 2 meses e, depois, uma vez por mês nos primeiros 2 anos de tratamento e conforme clinicamente indicado após esse período. Alguns doentes podem necessitar de monitorização mais frequente e contínua (ver secção 4.4).

Alterações da dose devido a reações adversas

Pode ser necessário interromper a dose ou reduzir a dosagem com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução da dose recomendados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Níveis de redução de dose recomendados

Nível da dose	Dose e horário	Número e dosagem dos comprimidos
Dose inicial	40 mg uma vez por dia	Um comprimido de 40 mg / uma vez por dia
Primeira redução de dose	20 mg uma vez por dia	Dois comprimidos de 10 mg / uma vez por dia
Segunda redução de dose	10 mg uma vez por dia	Um comprimido de 10 mg / uma vez por dia

As alterações de dose recomendadas de Voranigo e a gestão das reações adversas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Alterações de dose recomendadas para Voranigo e gestão das reações adversas

Reação Adversa	Gravidade ^a	Alterações e gestão de dose
Hepatotoxicidade (Aumento da ALT ou AST) (ver secção 4.4)	Grau 1 Aumento da ALT ou AST > LSN a 3 x LSN <i>sem</i> bilirrubina total concomitante > 2 x LSN	Continuar o uso de Voranigo na dose atual. Monitorizar as enzimas hepáticas semanalmente até resolver para Grau <1.
	Grau 2 ALT ou AST > 3 a 5 x LSN <i>sem</i> bilirrubina total concomitante > 2 x LSN	<u>Primeira ocorrência:</u> Suspender Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤1 ou linha de base. - Recuperação ≤ 28 dias: retomar o uso de Voranigo na mesma dose. - Recuperação > 28 dias: retomar o uso de Voranigo com uma dose reduzida (consultar a Tabela 1). <u>Recorrência:</u> Suspender o uso de Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤1 ou linha de base, e retomar o uso de Voranigo com uma dose reduzida (consultar a Tabela 1).
	Grau 3 ALT ou AST > 5 a 20 x LSN <i>sem</i> bilirrubina total concomitante > 2 x LSN	<u>Primeira ocorrência:</u> Suspender Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤1 ou linha de base. Recuperação ≤ 28 dias: retomar o uso de Voranigo com uma dose

Reação Adversa	Gravidade ^a	Alterações e gestão de dose
		reduzida (consultar a Tabela 1). Se não existir recuperação em ≤ 28 dias, descontinuar permanentemente Voranigo. <u>Recorrência:</u> Descontinuar permanentemente Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤ 1 ou linha de base.
	Grau 2 ou 3 Qualquer valor de ALT ou AST > 3 a $20 \times$ LSN <i>com</i> bilirrubina total concomitante $> 2 \times$ LSN na ausência de explicação alternativa clara. ^b	Descontinuar permanentemente Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤ 1 ou linha de base.
	Grau 4 Qualquer valor de ALT ou AST $> 20 \times$ LSN	Descontinuar permanentemente Voranigo e monitorizar as enzimas hepáticas duas vezes por semana até resolução para Grau ≤ 1 ou linha de base.
Outras Reações Adversas	Grau 3	<u>Primeira ocorrência:</u> Suspender Voranigo até resolução para Grau ≤ 1 ou linha de base. Retomar o uso de Voranigo com uma dose reduzida (ver Tabela 1). <u>Recorrência:</u> Descontinuar permanentemente Voranigo.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Voranigo.

Abreviaturas: ALT = Alanina aminotransferase; AST = Aspartato aminotransferase; LSN = Limite superior do normal

^a Reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versão 5.0.

^b Se uma etiologia alternativa for identificada, considerar retomar o uso de Voranigo com dose reduzida (ver Tabela 1) após a resolução para Grau 1 ou linha de base.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado ajuste de dose em doentes ≥ 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste da dose inicial para doentes com compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] > 40 ml/min/1,73 m². A farmacocinética de vorasidenib e do metabolito AGI-69460 não foi estudada em doentes com TFGe ≤ 40 ml/min/1,73 m² ou compromisso renal com necessidade de diálise. Vorasidenib não deve ser utilizado em doentes com TFGe ≤ 40 ml/min/1,73 m² ou que necessitem de diálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh). A farmacocinética de vorasidenib e de AGI-69460 não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Vorasidenib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave e esta população deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existem dados disponíveis em crianças com 12 anos de idade até < 18 anos (ver secção 5.1).

Modo de administração

Voranigo é para uso por via oral.

Os comprimidos devem ser tomados uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Os doentes não devem comer nada pelo menos 2 horas antes e 1 hora após a toma de Voranigo (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água e não devem ser divididos, esmagados ou mastigados, uma vez que não há dados disponíveis para confirmar a biodisponibilidade do medicamento quando são aplicadas manipulações do comprimido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade induzida por fármacos, incluindo casos graves de insuficiência hepática, necrose hepática e hepatite aguda, foram notificados em doentes tratados com vorasidenib, no estudo clínico pivotal ou na experiência pós-comercialização (ver secção 4.8).

As enzimas hepáticas (incluindo ALT, AST e gama glutamiltransferase (GGT)) e a bilirrubina total, têm de ser monitorizadas antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e, depois, uma vez por mês durante os primeiros 2 anos de tratamento e conforme clinicamente indicado posteriormente. Considerar a monitorização semanal para elevações da ALT ou AST ≤ 3 vezes o LSN. Suspende, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente o tratamento com base na gravidade das anomalias das enzimas hepáticas (ver secção 4.2).

Risco de carcinogenicidade

Os dados em animais podem ser sugestivos de um risco potencial de carcinogenicidade (nomeadamente no fígado, ver secção 5.3). Ainda não foram realizados estudos de carcinogenicidade e os dados de segurança clínica a longo prazo são insuficientes. Portanto, não se pode excluir um risco de carcinogenicidade em humanos.

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção

Vorasidenib pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Recomenda-se a realização de um teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento. Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose. Mulheres que desejam conceber um filho devem ser aconselhadas a procurar orientação reprodutiva.

Vorasidenib pode diminuir as concentrações dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, recomenda-se a utilização concomitante de um método contraceptivo de barreira durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose (ver secções 4.5 e 4.6).

Homens

Homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a criopreservação de espermatozoides antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.6).

Compromisso hepático

A segurança e a eficácia de vorasidenib não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Vorasidenib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave pré-existente (classe C de Child-Pugh) e esta população deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

A farmacocinética e segurança de vorasidenib não foram estudadas em doentes com compromisso renal ($\text{TFGe} \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou compromisso renal com necessidade de diálise. Vorasidenib não deve ser utilizado nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Lactose

Voranigo contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base em estudos *in vitro*, o vorasidenib é um forte indutor por meio da ativação do recetor X de pregnano (PXR) e pode afetar a exposição plasmática de medicamentos coadministrados que são metabolizados ou transportados por enzimas ou transportadores cuja expressão é mediada pelo PXR.

Efeito de outros medicamentos sobre vorasidenib

Inibidores potentes do CYP1A2

A coadministração de vorasidenib com inibidores potentes do CYP1A2 (fluvoxamina e ciprofloxacina) pode aumentar a concentração plasmática do vorasidenib. A utilização concomitante de inibidores potentes do CYP1A2 deve ser evitada e devem ser consideradas terapêuticas alternativas que não sejam inibidores potentes do CYP1A2 durante o tratamento com vorasidenib.

Num estudo de interação medicamentosa *in vivo*, a coadministração de 20 mg de vorasidenib com um inibidor potente do CYP1A2 (500 mg de ciprofloxacina duas vezes ao dia durante 14 dias) aumentou a concentração plasmática máxima do vorasidenib (C_{max}) em 29% e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) *versus* tempo em 153%.

Indutores moderados do CYP1A2

A coadministração de vorasidenib com indutores moderados do CYP1A2 (fenitoína e rifampicina) pode diminuir a concentração plasmática do vorasidenib. Considerar terapêuticas alternativas que não sejam indutores moderados do CYP1A2 durante o tratamento com vorasidenib.

Agentes redutores da acidez gástrica

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do vorasidenib após a coadministração com omeprazol, agente redutor da acidez gástrica.

Efeito de vorasidenib sobre outros medicamentos

Substratos do citocromo P450 (CYP) com margem terapêutica estreita

A coadministração de vorasidenib com substratos do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4 com margem terapêutica estreita (incluindo, mas não limitado a, amitriptilina, alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, dosulepina, everolimus, fentanilo, fosfenitoína, ifosfamida, imipramina, fenobarbital, fenitoína, pimizida, quinidina, sirolimus, tacrolimus, tamoxifeno, trimipramina, ácido valproico e varfarina) pode diminuir as concentrações plasmáticas destes medicamentos. A utilização concomitante de substratos destas enzimas com margem terapêutica estreita deve ser evitada em doentes a tomar vorasidenib.

Substratos sensíveis das enzimas CYP sem margem terapêutica estreita

A coadministração de vorasidenib com substratos sensíveis do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4 sem margem terapêutica estreita (incluindo, mas não limitado a, bupropiom, buspirona, celecoxib, darunavir, ibrutinib, midazolam, repaglinida, saquinavir, tipranavir e triazolam) pode diminuir as concentrações plasmáticas destes medicamentos. Considerar terapêuticas alternativas que não sejam substratos sensíveis destas enzimas durante o tratamento com vorasidenib.

Interações com transportadores

In vitro, o vorasidenib é um inibidor da proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP) (ver secção 5.2). Deve-se ter precaução ao administrar vorasidenib com substratos da BCRP (incluindo, mas não se limitando a rosuvastatina).

Contraceptivos hormonais

O vorasidenib pode diminuir as concentrações dos contraceptivos hormonais e, por conseguinte, recomenda-se a utilização concomitante de um método contraceptivo de barreira durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose (ver secções 4.4 e 4.6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Recomenda-se a realização de teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com vorasidenib (ver secção 4.4).

Mulheres com potencial para engravidar e homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose. Uma vez que o efeito do vorasidenib no metabolismo e a eficácia dos contraceptivos hormonais sistémicos não foram investigados, os métodos de barreira devem ser aplicados como uma segunda forma de contraceção para evitar uma gravidez (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vorasidenib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade de desenvolvimento embriofetal (ver secção 5.3).

Vorasidenib não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. As mulheres com potencial para engravidar ou os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser informados sobre o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se vorasidenib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de vorasidenib na fertilidade em humanos. Foram observadas alterações nos órgãos reprodutores durante estudos de toxicidade de dose repetida em animais fêmea e macho (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destes efeitos. Doentes femininos e masculinos que desejam conceber uma criança devem ser aconselhados a procurar aconselhamento reprodutivo e homens devem procurar aconselhamento na criopreservação de espermatozoides antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de vorasidenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes, incluindo anomalias nas análises laboratoriais, foram ALT aumentada (59,3%), AST aumentada (45,5%), GGT aumentada (37,7%), fadiga (36,5%) e diarreia (24,6%).

As reações adversas de grau ≥ 3 mais frequentes foram ALT aumentada (9,6%), AST aumentada (4,2%) e GGT aumentada (3,0%).

Foram notificadas reações adversas graves de insuficiência hepática, hepatite autoimune e da ALT aumentada, cada uma, em 0,6% dos doentes que receberam Voranigo.

A descontinuação permanente de vorasidenib devido a ALT grau ≥ 3 aumentada ou hepatite autoimune foi reportada em 3,0% e 0,6% dos doentes, respetivamente.

Interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 18,6% dos doentes tratados com vorasidenib. As reações adversas mais frequentes que exigiram interrupção de dose foram ALT aumentada (14,4%) e AST aumentada (6,0%).

Reduções de dose de vorasidenib devido a reações adversas ocorreram em 9,6% dos doentes. A reação adversa mais frequente que exigiu redução de dose foi ALT aumentada (7,8%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção derivam de dados de estudos (estudo INDIGO [N=167]) e da experiência pós-comercialização com Voranigo.

As reações adversas notificadas em doentes tratados com vorasidenib estão listadas em baixo, na Tabela 3, por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência.

As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas notificadas em doentes tratados com vorasidenib

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Número de plaquetas diminuído ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperglicemia
		Apetite diminuído
		Hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia

		Dor abdominal
	Frequentes	Doença de refluxo gastroesofágico
Afecções hepatobiliares	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada ^a
		Aspartato aminotransferase aumentada ^a
		Gamaglutamiltransferase aumentada ^a
	Frequentes	Fosfatase alcalina aumentada ^a
		Aumento da bilirrubina no sangue ^a
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática
		Hepatite autoimune
		Necrose hepática
	Desconhecidas	Lesão hepática induzida por fármacos*
		Hepatite aguda*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga

^a Anomalia de análise laboratorial é definida como de novo ou agravada em pelo menos um grau, em comparação com o valor da linha de base, ou se a linha de base for desconhecida.

* Identificado durante o uso pós-autorização.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade

No estudo INDIGO, dos 167 doentes tratados com vorasidenib, 18,6% experienciaram elevações na ALT > 3 vezes o LSN e 8,4% apresentaram elevações na AST > 3 vezes o LSN. Entre esses doentes, 1,2% apresentaram elevações simultâneas na ALT ou AST > 3 vezes o LSN e bilirrubina total > 2 vezes o LSN. Os aumentos das enzimas hepáticas e da bilirrubina foram transitórios e melhoraram ou foram resolvidos com modificação de dose ou descontinuação permanente do tratamento (ver secções 4.2 e 4.4). O tempo mediano para o início do primeiro evento de aumento da AST e ALT (qualquer grau) foi de 85,0 dias (intervalo: 14 – 451 dias) e 57,0 dias (intervalo: 1 – 506 dias), respetivamente. Cada uma das seguintes reações adversas insuficiência hepática, necrose hepática e hepatite autoimune foi notificada uma vez com vorasidenib no estudo INDIGO (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, é provável que a toxicidade se manifeste como exacerbação das reações adversas associadas a vorasidenib (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e devem receber os cuidados de suporte adequados (ver secções 4.2 e 4.4). Não existe um antídoto específico para a sobredosagem de vorasidenib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos

Código ATC: L01XM04

Mecanismo de ação

O vorasidenib é um inibidor das enzimas IDH1 e IDH2 mutadas. Em doentes com astrocitoma ou oligodendroglioma, as mutações IDH1 e IDH2 levam à sobreprodução do metabolito oncogénico 2-hidroxiglutarato (2-HG), que tem como consequência diferenciação celular alterada, que contribui para a oncogénese. A inibição das proteínas IDH1 e IDH2 mutadas pelo vorasidenib inibe a produção anormal de 2-HG, resultando na diferenciação das células malignas e redução da sua proliferação celular. Não foram realizados estudos pré-clínicos que investiguem a capacidade do vorasidenib em diminuir o tamanho do tumor.

Efeitos farmacodinâmicos

Observou-se que uma dose diária terapêutica de vorasidenib diminui as concentrações tumorais de 2-HG em indivíduos com glioma com mutação da IDH1 ou IDH2.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de vorasidenib foram avaliadas no ensaio INDIGO, um estudo de fase 3, aleatorizado (1:1), multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em 331 adultos e adolescentes ≥ 12 anos de idade e peso ≥ 40 kg. Os doentes elegíveis tinham de apresentar astrocitoma ou oligodendroglioma de Grau 2, conforme definido pelos critérios da OMS de 2016 com mutação R132 IDH1 ou R172 IDH2, tendo sido apenas submetidos a intervenção cirúrgica, incluindo biópsia, ressecção subtotal ou ressecção total como único tratamento e que não necessitassem imediatamente de quimioterapia ou radioterapia, conforme avaliação do investigador. Foram incluídos os doentes que apresentavam doença sem realce, mensurável e avaliada por ressonância magnética, confirmada por um comité de revisão independente, em ocultação (BIRC). Os doentes com doença com realce, confirmada centralmente, podiam ser incluídos desde que o realce fosse mínimo, não nodular, não mensurável e sem alteração entre os dois exames imagiológicos mais recentes. O ensaio INDIGO excluiu doentes que receberam tratamento antineoplásico prévio, incluindo quimioterapia ou radioterapia. O estado da mutação IDH1 ou IDH2 foi determinado prospetivamente usando o teste Oncomine Dx Target.

Os doentes foram aleatorizados para receberem 40 mg de vorasidenib ou a mesma dose de placebo, por via oral, uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada pelo estado 1p19q local (com ou sem co-deleção) e pelo tamanho do tumor na linha de base (diâmetro ≥ 2 cm ou < 2 cm). Os doentes que foram aleatorizados para placebo foram autorizados a receber vorasidenib (*cross over*) após a progressão da doença documentada por radiografia, desde que não precisassem imediatamente de quimioterapia ou radioterapia, conforme decidido pelo investigador responsável.

O parâmetro primário de avaliação de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) documentada por radiologia, de acordo com a avaliação de um BIRC, segundo os critérios modificados de *response assessment in neuro-oncology for low grade glioma* (RANO-LGG) (apenas progressão radiográfica).

A demografia dos doentes e as características da doença foram equilibradas entre os braços do tratamento. Entre os 168 doentes aleatorizados para vorasidenib, a mediana de idades foi de 41 anos (intervalo: 21 a 71 anos), com 98,8% dos doentes entre os 18 e os 64 anos. Apenas um doente pediátrico de 16 anos foi aleatorizado para o grupo placebo, e nenhum doente com menos de 18 anos foi aleatorizado para o grupo que recebeu vorasidenib. A maioria dos doentes era do sexo masculino (60,1%), 74,4% eram caucasianos, 3,0% asiáticos, 1,2% negros, 1,2% outros, 19,6% não reportados e 53,6% tinham uma pontuação *Karnofsky Performance Status*

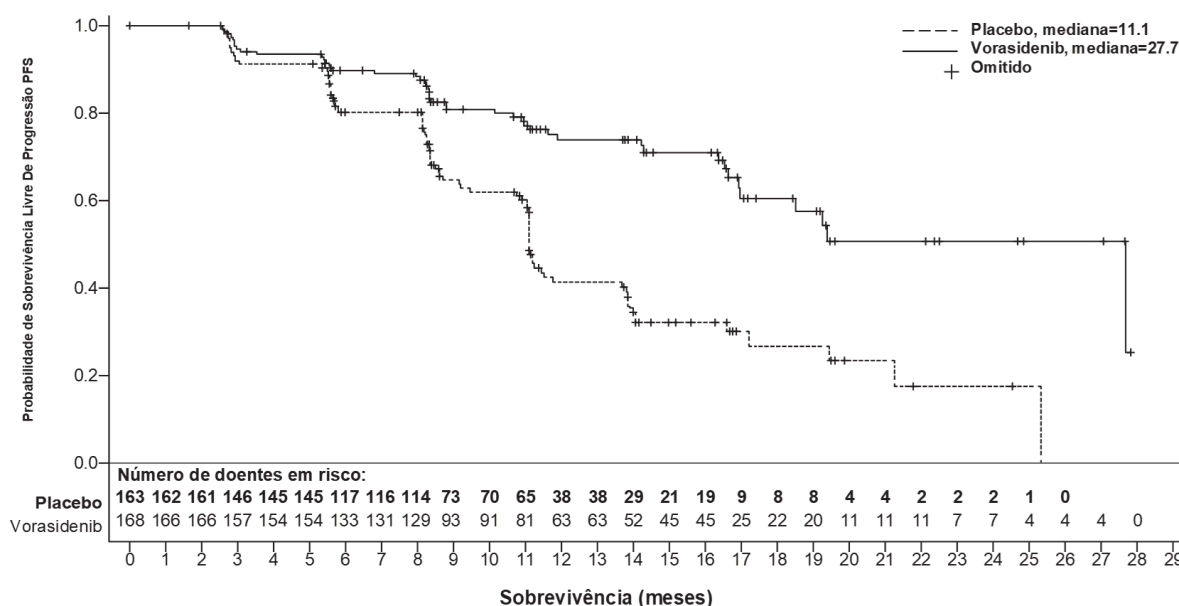
(KPS) de 100, 45,8% apresentaram uma pontuação de KPS de 90-80 e 0,6% apresentaram uma pontuação de KPS de 70-60. A maioria dos doentes tinha, pelo menos 1 cirurgia prévia para glioma (75%) e 25% tinham ≥ 2 cirurgias anteriores. Em ambos os braços, 95% dos doentes tinham uma mutação IDH1 R132 e 5% tinham uma mutação IDH2 R172.

Os resultados de eficácia para PFS estão resumidos na Tabela 4 e Figura 1.

Tabela 4: Resultados de eficácia para o ensaio INDIGO (Estudo AG881-C-004)

Parâmetro de eficácia	Voranigo 40 mg por dia (n=168)	Placebo (n=163)
Sobrevivência livre de progressão (PFS)		
Número de eventos, n (%)		
Progressão da doença	47 (28,0)	88 (54,0)
Morte	0	0
PFS mediana, meses (IC 95%)^a	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
Razão de risco (IC 95%)^b	0,39 (0,27; 0,56)	
Valor de p^c	0,000000067	
Abreviaturas: IC = Intervalo de confiança; NE = Não estimável		
O grupo de análise completo incluiu todos os doentes que foram submetidos a aleatorização.		
^a O intervalo de confiança 95% para a mediana foi calculado usando o método Brookmeyer-Crowley.		
^b Estimada com o modelo de risco proporcional de Cox, ajustado pelos seguintes fatores de estratificação: estado 1p19q e tamanho do tumor na linha de base.		
^c Estimado a partir do teste Log-Rank, unilateral, estratificado. PFS foi testada em um nível de significância de eficácia unilateral α de 0,000359, com base em um limite de eficácia atualizado correspondente a uma fração de informação de 82%.		

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão de acordo com a revisão do BIRC no ensaio INDIGO



Uma análise atualizada da PFS pelo BIRC, realizada com 96% (N = 158) dos eventos, confirmou o benefício do vorasidenib em comparação ao placebo (razão de risco: 0,35 [IC 95%: 0,25; 0,49]). Aos 24 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 59% (IC 95%: 48,4; 67,8) no braço do vorasidenib e de 26% (IC 95%: 17,9; 35,3) no braço do placebo. A mediana da PFS não foi estimável (IC 95%: 22,1; NE) para o braço do vorasidenib e foi de 11,4 meses (IC 95%: 11,1; 13,9) para o braço do placebo.

População pediátrica

Adolescentes a partir dos 12 anos até menos de 18 anos de idade

A utilização de vorasidenib em doentes com idade entre os 12 e menos de 18 anos, com astrocitoma ou oligodendroglioma com mutação IDH1 ou IDH2 é apoiada por dados farmacocinéticos que demonstraram que a idade não teve um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do vorasidenib (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do vorasidenib foi caracterizada em doentes com glioma de baixo grau com uma mutação IDH1 ou IDH2 e em indivíduos saudáveis. O perfil farmacocinético do vorasidenib é semelhante entre doentes com glioma de baixo grau e indivíduos saudáveis.

Absorção

Após uma dose oral única de 40 mg, a mediana de tempo até C_{max} (T_{max}) para o vorasidenib foi de 2,0 horas, a C_{max} média geométrica foi de 75,4 ng/ml (CV%: 44), e a AUC média geométrica foi de 2.860 hr*ng/ml (CV%: 56). Em estado estacionário, a C_{max} média geométrica do vorasidenib foi de 133 ng/ml (CV%: 73) e a AUC média geométrica foi de 1.988 hr*ng/ml (CV%: 95). Na maioria dos doentes, ocorreu um segundo pico de concentração plasmática num intervalo de 24 horas após a administração do medicamento, mas foi inferior ao C_{max} observado 2 horas após a dose. Embora a biodisponibilidade absoluta não tenha sido diretamente

determinada, estima-se que a absorção do vorasidenib seja moderada a alta para os comprimidos revestidos por película de 40 mg.

As taxas de acumulação foram de aproximadamente 3,8 para C_{max} e 4,4 para AUC. Os níveis plasmáticos em estado estacionário foram atingidos após 2 a 3 semanas de uma dose única diária.

A C_{max} e a AUC médias do vorasidenib aumentaram em 3,1 vezes e 1,4 vezes, respetivamente, quando o vorasidenib foi administrado com uma refeição rica em gordura. A administração de vorasidenib com uma refeição pobre em gordura resultou em aumentos da C_{max} e AUC do vorasidenib de 2,3 e 1,4 vezes, respetivamente (ver secção 4.2).

Distribuição

O vorasidenib tem um volume de distribuição médio aparente de 3.930 L (CV%: 40). O volume de distribuição do vorasidenib após uma microdose intravenosa única de 0,1 mg é de 1.110 L. A fração de proteína plasmática ligada foi de 97% e 87%, para o vorasidenib e AGI-69460, respetivamente. Tanto o vorasidenib como o AGI-69460 apresentam uma ligação preferencial à albumina sérica em relação à alfa-1 glicoproteína ácida. A razão das concentrações sanguínea/plasmática do vorasidenib é de 0,87, a razão das concentrações sanguínea/plasmática do AGI-69460 é de 1,38, e a razão da concentração no tumor cerebral/plasma para o vorasidenib é 1,6.

Biotransformação

O vorasidenib é principalmente metabolizado pelo CYP1A2, com contribuições desprezáveis a reduzidas do CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4/5. As vias não CYP podem contribuir até 30% na depuração metabólica hepática do vorasidenib.

AGI-69460 é um metabolito ativo do vorasidenib. Após uma dose oral única de 40 mg de vorasidenib, o T_{max} observado para o metabolito AGI-69460 foi de 336 horas, a média geométrica observada da C_{max} foi de 3,32 ng/mL (CV%: 55,6) e a média geométrica da AUC_{0-t} foi de 1.172 hr*ng/mL (CV%: 61). No estado estacionário, a média geométrica AGI-69460 $C_{min,ss}$ foi de 111 ng/mL (CV%: 58) e a média geométrica AUC_{0-4} no ciclo 2, dia 1 foi de 190 hr*ng/mL (CV%: 90).

Interações

In vitro, o vorasidenib tem um forte efeito indutor nos substratos sensíveis do CYP3A4 e moderado efeito indutor nos substratos sensíveis do CYP2B6 e CYP2C19 (ver secção 4.5).

Os dados *in vitro* indicam que o vorasidenib é um inibidor da BCRP. O vorasidenib não inibe a glicoproteína - P (gp-P) e o transportador hepático de polipeptídeo transportador de anião orgânico (OATP)1B1. *In vitro*, AGI-69460 é um inibidor da BCRP e OATP1B3.

O vorasidenib não é um substrato da gp-P, da BCRP, nem dos transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3.

Eliminação

Aproximadamente 89% da dose radioativa de vorasidenib administrada, utilizando uma formulação em pó dentro de cápsula com uma biodisponibilidade absoluta < 34%, foi recuperada ao longo de 44 dias, com 85% nas fezes e 4,5% na urina. A maioria da radioatividade administrada recuperada nas fezes foi de vorasidenib inalterado (55%), ao passo que na urina não foi detetado vorasidenib inalterado.

A semivida terminal média do vorasidenib é de 238 horas (CV%: 57), a semivida efetiva é 63,2 horas (CV%: 75) e a depuração média aparente é de 14,0 L/h (CV%: 56).

Linearidade/não linearidade

Após a administração de Voranigo, a C_{max} e a AUC do vorasidenib aumentam de forma proporcional entre 10 e 40 mg.

Populações especiais

Idosos

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de vorasidenib em doentes idosos até aos 75 anos (ver secção 4.2).

Compromisso renal

O compromisso renal ($TFGe > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vorasidenib. A farmacocinética de vorasidenib em doentes com $TFGe \leq 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou compromisso renal que requer diálise é desconhecida.

Compromisso hepático

O compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vorasidenib e do AGI-69460. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nas concentrações totais ou livres (não ligadas) de vorasidenib (foram observados valores de C_{max} semelhantes de vorasidenib e um aumento de 26,0% na AUC_{0-t} de vorasidenib, enquanto a exposição ao AGI-69460 diminuiu) em doentes com compromisso hepático moderado após uma dose oral única de 20 mg de vorasidenib. A farmacocinética de vorasidenib e do AGI-69460 em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) é desconhecida (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de vorasidenib baseados na idade (16 a 75 anos), raça, etnia e peso corporal (43,5 a 168 kg). As doentes do sexo feminino apresentaram uma exposição ao vorasidenib 1,6 vezes maior em comparação com os doentes do sexo masculino.

População pediátrica

Dados farmacocinéticos demonstraram que a idade não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vorasidenib. É esperada uma exposição ao vorasidenib semelhante entre adultos e doentes adolescentes com idade a partir de 12 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As principais toxicidades-alvo identificadas durante os estudos de toxicidade de dose repetida dizem respeito ao fígado, trato gastrointestinal, pele, rim, músculo esquelético, órgãos reprodutores e glândulas mamárias.

O vorasidenib não foi genotóxico nos ensaios de mutação reversa bacteriana (Ames) *in vitro*, de micronúcleo de linfócitos humanos *in vitro* e de micronúcleo da medula óssea de ratos *in vivo*. O AGI-69460, o seu principal metabolito circulante, não foi genotóxico no ensaio de Ames, no ensaio de micronúcleo em linfócitos humanos *in vitro* e nos ensaios de micronúcleo *in vivo* na medula óssea de ratos e ensaios Cometa.

Num estudo de 13 semanas em macacos, foi observada hiperplasia das células de Kupffer na necropsia primária, que piorou após o período de recuperação, alcançando um nível 8 vezes superior à exposição clínica. Além disso, os resultados dos estudos de toxicidade em ratos sugeriram perturbação hormonal. Tais resultados podem ser sugestivos de um risco potencial de carcinogenicidade. Ainda não foram realizados estudos de carcinogenicidade com vorasidenib.

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com vorasidenib. Foram observados efeitos nos órgãos reprodutores durante os estudos de toxicidade de dose repetida após administração de vorasidenib em ratos. Os efeitos adversos nos órgãos reprodutores femininos incluíram atrofia dos ovários, útero, colo do útero e vagina e variações do ciclo estral. Em ratos macho, foram observados efeitos no epidídimo (resíduos celulares), na vesícula seminal/próstata (atrofia) e nos testículos (peso, degenerescência tubular). Estes resultados foram observados na dose mais baixa testada de 5 mg/kg/dia (estudo de 13 semanas em ratos), resultando em um nível de exposição 26 vezes maior em comparação com a exposição humana na dose diária de 50 mg.

O vorasidenib causou toxicidade embriofetal em fêmeas de ratos e coelhos grávidas (maior incidência de reabsorções, atraso na ossificação e malformações viscerais para rins e testículos em ratos). Estes efeitos ocorreram em doses superiores em comparação com os doentes que receberam a dose diária terapêutica. As razões de exposição à dose NOAEL para o desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos foram de 8,0 a 28,5 e 1,1 a 4,9, respectivamente, nos dias de gestação 6 e 17 para ratos e 19 para coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmellose de sódio

Celulose microcristalina silicificada (contém celulose microcristalina e sílica coloidal anidra)

Estearato de magnésio (E470b)

Laurilsulfato de sódio (E487)

Revestimento por película do comprimido

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Lactose mono-hidratada
Macrogol (E1521)

Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)
Hipromelose (E464)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer condição especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco de PEAD, com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças e com uma película de revestimento de polietileno (PE) selada pelo calor, incluindo três dessecantes de gel de sílica em recipientes de PEAD.

Embalagem com 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os doentes devem ser alertados para não engolir o excipiente de sílica gel que se encontra no frasco de comprimidos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de setembro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.