

VORANIGO
Vorasidenib 10 mg y 40 mg
comprimidos recubiertos
vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Forma Farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada comprimido contiene 10 mg de Vorasidenib (En forma de ácido hemicítrico hemihidrato de vorasidenib 12,5 mg) **Excipientes:** Croscarmelosa sódica 5,00 mg, hipromelosa 1,2 mg, lactosa monohidrato 0,63 mg, macrogol 0,42 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, celulosa microcristalina 59,0 mg, Tinta de Impresión negra Opacode® NS-78-17821, celulosa microcristalina silicificada 21,0 mg, laurilsulfato sódico 1,00 mg, dióxido de titanio 0,75 mg.

Cada comprimido contiene 40 mg de Vorasidenib (En forma de ácido hemicítrico hemihidrato de vorasidenib 50,1 mg) **Excipientes:** Croscarmelosa sódica 20,0 mg, hipromelosa 4,8 mg, lactosa monohidrato 2,52 mg, macrogol 1,68 mg, estearato de magnesio 6,00 mg, celulosa microcristalina 236,0 mg, Tinta de Impresión negra Opacode® NS-78-17821, celulosa microcristalina silicificada 83,9 mg, laurilsulfato sódico 4,00 mg, dióxido de titanio 3,00 mg.

Acción terapéutica:

Grupo Farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otro agente antineoplásico.

Código ATC: L01XM04

INDICACIONES

VORANIGO (vorasidenib comprimidos recubiertos) está indicado para:

el tratamiento del astrocitoma u oligodendroglioma de grado 2^(a) portador de una mutación susceptible de la isocitrato deshidrogenasa 1 o la isocitrato-deshidrogenasa 2 (IDH1 o IDH2), en adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad, después de una intervención quirúrgica.

El tratamiento con VORANIGO debe instaurarse después de confirmarse la mutación de IDH1 o IDH2 mediante un análisis validado.

- a. Sistema de clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 2016 y 2021)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El vorasidenib es una molécula pequeña que inhibe las enzimas IDH1 e IDH2 mutadas. Según lo observado *in vitro* e *in vivo* en modelos de tumores que expresan las proteínas IDH1 o IDH2, el

vorasidenib inhibe la IDH1 y la IDH2 de tipo natural no mutado y las variantes, incluida la IDH1^{R132H}. El vorasidenib redujo la producción de 2-hidroxiglutarato (2-HG) y es posible que restablezca la diferenciación celular.

Propiedades farmacodinámicas

El vorasidenib reduce las concentraciones tumorales de 2-HG en pacientes con gliomas portadores de IDH1 o IDH2 mutadas. En relación con los tumores de los pacientes del grupo no tratado, la mediana posterior de la reducción porcentual del 2-HG tumoral fue del 63,5 % (intervalo de credibilidad del 95 %: 22,2 %; 88,4 %) al 92,6 % (76,1 %; 97,6 %) en los tumores de pacientes que tomaron vorasidenib con exposiciones que fueron entre 0,3 y 0,8 veces la exposición observada con la dosis más alta recomendada.

Electrofisiología cardíaca

El vorasidenib no prolongó el intervalo QT en grado clínicamente pertinente cuando se administraron dosis que cuadruplican la dosis terapéutica recomendada.

Propiedades farmacocinéticas

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (AUC) del vorasidenib aumentan de forma proporcional entre los 10 y los 50 miligramos.

Cuadro 1: Resumen de los parámetros farmacocinéticos del vorasidenib en adultos sanos en ayunas

| | $C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)* | $T_{m\acute{a}x}$ (h)* | $t_{1/2}$ (h)* | $AUC_{0-\infty}$ (h·ng /mL)* | CL/F (L/h)* | V_d/F (L)* |
|--------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------|-----------------|
| Dosis única | 75,4 44 % | 2,0 (0,5; 4,1) | 238 57 % | 2860 56 % | 14,0 56 % | 3930 40 % |

Clave de símbolos: $AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva desde el momento cero hasta el infinito; CL/F: aclaramiento total aparente; $C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima; $t_{1/2}$: semivida de eliminación; $T_{m\acute{a}x}$: tiempo hasta la concentración máxima; V_d/F : volumen aparente de distribución.

* Los parámetros farmacocinéticos están expresados como media geométrica (y entre paréntesis, el CV% geométrico), excepto el $T_{m\acute{a}x}$, del que se indica la mediana (y entre paréntesis, los valores mínimo y máximo).

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ media del vorasidenib en estado de equilibrio fue de 133 ng/mL (CV%, 73 %) y el AUC fue de 1988 h·ng/mL (95 %).

Los cocientes de acumulación fueron de aproximadamente 3,83 para la $C_{m\acute{a}x}$ y 4,43 para el AUC. Los niveles plasmáticos en el estado de equilibrio se alcanzaron después de 14 días de administración de una dosis diaria.

Efecto de los alimentos

La $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_T de vorasidenib aumentaron por un factor de 3,1 y 1,4, respectivamente, cuando se administró una comida hiperlipídica. La administración de vorasidenib con una comida hipolipídica produjo aumentos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_T de 2,3 y 1,4 veces, respectivamente.

Distribución

La media del volumen de distribución (V_d/F) del vorasidenib en estado de equilibrio es de 3930 L (CV%, 40 %).

Por término medio, el vorasidenib se fija a las proteínas plasmáticas en un 97 %, independientemente de la concentración. El cociente entre concentración en el tumor cerebral y la concentración plasmática es de 1,6.

Metabolismo

El vorasidenib se metaboliza principalmente por acción de la isoenzima CYP1A2, con contribuciones menores de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, así como de las CYP3A4/5, mientras que las vías distintas del CYP pueden contribuir hasta en un 30 % al aclaramiento metabólico hepático.

Eliminación

Tras la administración oral de vorasidenib radiomarcado, el 85 % de la dosis se recuperó en las heces y el 4,5 %, en la orina. La mayor parte de la radiactividad administrada que se recuperó en las heces era vorasidenib inalterado (55 %), mientras que no se detectó vorasidenib inalterado en la orina.

Poblaciones y afecciones especiales

- **Pediatría:** En el estudio fundamental de fase III (INDIGO), ningún paciente menor de 18 años recibió tratamiento con VORANIGO. El uso de VORANIGO en pacientes pediátricos a partir de los 12 años está avalado por los datos obtenidos en estudios con adultos; además, los datos de farmacocinética poblacional demuestran que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del vorasidenib, que la exposición al vorasidenib viene a ser la misma entre los adultos y los pacientes pediátricos a partir de 12 años y que la evolución de la enfermedad se asemeja lo suficiente entre las dos poblaciones para poder extrapolar los datos de los adultos a los pacientes pediátricos. El análisis de los modelos de farmacocinética poblacional indica que los pacientes pediátricos de sexo femenino y de 40-50 kg de peso pueden presentar una mayor exposición y un mayor riesgo de reacciones adversas (véase las secciones «advertencias y precauciones», «Ensayos clínicos por indicación», y «Dosis recomendada y ajustes posológicos»).

No se ha demostrado la seguridad y la efectividad de VORANIGO en pacientes pediátricos menores de 12 años con astrocitomas u oligodendrogliomas de grado 2^(a) portadores de mutaciones de la IDH1 o la IDH2

a. Sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 y 2021.

- **Geriatría (> 65 años):** De los 167 pacientes aleatorizados que tomaron la pauta de VORANIGO de 40 mg una vez al día en el ensayo INDIGO, dos pacientes (el 1,2 %) eran mayores de 65 años. Con carácter general, no se observan diferencias relativas a la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años.
- **Sexo:** No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del vorasidenib por causa del sexo. Las elevaciones de los parámetros analíticos hepáticos fueron más frecuentes en las mujeres, pero se desconoce la causa. A todos los pacientes deben realizarse pruebas de la función hepática según lo indicado anteriormente.
- **Origen étnico:** No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del vorasidenib por causa de la edad (16 a 75 años), la raza (pacientes blancos, negros o afroamericanos, asiáticos, amerindios o alaskaños nativos, hawaianos nativos u otros aborígenes de Oceanía, y otras razas), la etnia (hispanos o no hispanos) o el peso (43,5 a 168 kg).
- **Insuficiencia hepática:** No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del vorasidenib por causa de la insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad del vorasidenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véase las secciones «Dosis recomendada y ajustes posológicos», y «advertencias y precauciones», «Alteraciones hepatobiliares y pancreáticas»).

- **Insuficiencia renal:** No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética del vorasidenib por causa de una insuficiencia renal leve o moderada ($CL_{cr} > 40$ mL/min). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad del vorasidenib en pacientes con $CL_{cr} \leq 40$ mL/min o con insuficiencia renal que requiera diálisis (véase la sección «advertencias y precauciones»).

DATOS CLÍNICOS

Ensayos clínicos por indicación

Gliomas de grado 2 con mutaciones de *IDH1* o *IDH2*

Ensayo INDIGO (AG881-C-004)

Cuadro 2: Resumen de los datos demográficos del ensayo clínico INDIGO en gliomas de grado 2 con mutaciones de *IDH1* o *IDH2*

| Código del estudio | Diseño del estudio | Posología, vía de administración y duración | Sujetos (n) | Mediana de edad (mín., máx.) | Sexo (%) |
|--------------------|---|--|---|--------------------------------|--|
| AG881-C-004 | Fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, comparativo con placebo | 40 mg vía oral, una vez al día, o placebo correspondiente hasta progresión radiológica o toxicidad inaceptable | VORANIGO n = 168 Placebo n = 163 | 40,5 (21-71) 39 (16-65) | M 60,1 / F 39,9 M 52,8 / F 47,2 |

La eficacia de VORANIGO se evaluó en el ensayo INDIGO (estudio AG881-C-004), de fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego y comparativo con placebo, en el que participaron 331 pacientes adultos y pediátricos (≥ 12 años) ≥ 40 kg de peso. Para participar, los pacientes debían presentar un astrocitoma u oligodendroglioma de grado 2, con las mutaciones *IDH1*^{R132} o *IDH2*^{R172}, y haberse sometido a una intervención quirúrgica (resección total macroscópica, resección subtotal o biopsia) por el glioma. Se permitía la inclusión de tumores no captantes o de captación mínima (es decir, ausencia de captación o captación mínima, siempre que esta no fuese nodular ni mensurable y que no hubiese variaciones entre las últimas dos exploraciones), con lesiones no nodulares y no mensurables. No se permitió la participación de pacientes que ya hubiesen recibido tratamiento contra el cáncer, bien fuese quimioterapia o radioterapia. La presencia de mutaciones de *IDH1* o *IDH2* se determinó prospectivamente mediante la prueba OncoPrint Dx Target.

Se aleatorizó a los pacientes al tratamiento con VORANIGO, 40 mg por vía oral una vez al día, o con el placebo correspondiente, hasta la progresión radiológica de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función de la presencia de 1p/19q (codeleción o sin codeleción), determinada a nivel local, y el tamaño inicial del tumor (diámetro ≥ 2 cm o < 2 cm). Los pacientes a los que se asignó el placebo podían pasar al grupo de VORANIGO cuando se documentase la progresión radiológica a nivel central.

Las características demográficas y nosológicas de los pacientes estaban bien igualadas entre los grupos de tratamiento. Entre los 168 pacientes aleatorizados a VORANIGO, la mediana de edad era de 41 años (intervalo: 21 a 71 años) y el 98,8 % tenían entre 18 y 64 años. Únicamente participó un paciente pediátrico, de 16 años, a quien se asignó el placebo, en tanto que no se asignó VORANIGO a ningún paciente menor de 18 años. La mayoría de los pacientes eran varones (60,1 %); el 74,4 % eran blancos, el 3,0 % asiáticos, el 1,2 % negros, el 1,2 % de otra raza y en el 19,6 % no consta la

raza; asimismo, el 53,6 % tenían una puntuación de 100 en la escala de estado funcional de Karnofsky (KPS). La mayoría de los pacientes se habían sometido a una intervención quirúrgica por el glioma (75 %) y el 25 % a ≥ 2 intervenciones (50,6 %, resección total; 48,2 %, resección subtotal; y 14,3 %, biopsia). Contando los dos grupos, el 95 % de los pacientes tenían una mutación R132 y el 5 % tenían una mutación R172.

Resultados del estudio

El criterio de valoración principal de la eficacia era la supervivencia libre de progresión (SLP) radiológica, determinada por un comité independiente sujeto a enmascaramiento (BIRC) con arreglo a los criterios modificados de evaluación de la respuesta en neurooncología para gliomas de bajo grado (RANO-LGG). El criterio secundario clave era el tiempo transcurrido hasta una ulterior intervención terapéutica (TTUI), definido como el tiempo comprendido entre la aleatorización y la instauración del primer tratamiento antineoplásico posterior o la muerte por cualquier causa.

En el cuadro 3 y la figura 1 se resumen los resultados de eficacia relativos a la SLP radiológica y el TTUI.

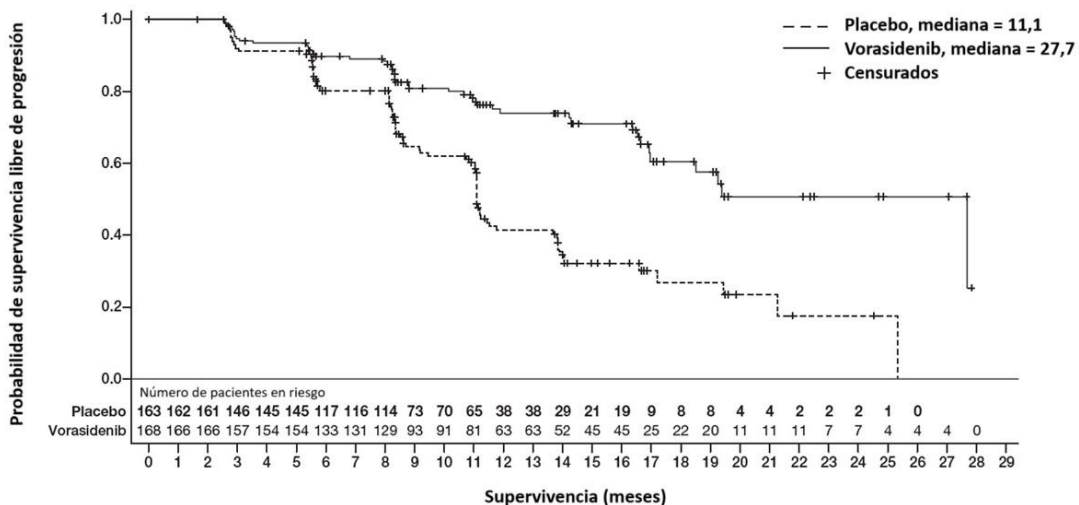
Cuadro 3: Resultados de eficacia del ensayo INDIGO (estudio AG881-C-004)

| Variable de eficacia | VORANIGO 40 mg al día (n = 168) ^a | Placebo (n = 163) |
|---|--|----------------------|
| Supervivencia libre de progresión (SLP) | | |
| Número de eventos, n (%) | | |
| Progresión de la enfermedad | 47 (28,0) | 88 (54,0) |
| Muerte | 0 | 0 |
| Mediana de SLP, meses (IC 95 %)^b | 27,7 (17,0; N/E) | 11,1 (11,0; 13,7) |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 %)^c | 0,39 (0,27; 0,56) | |
| Valor p^(d) | 0,000000067 | |
| Tempo hasta una ulterior intervención (TTUI) | | |
| Número de eventos, n (%) | | |
| Primer tratamiento posterior | 19 (11,3) | 6 (3,7) |
| Paso al grupo de VORANIGO | 0 | 52 (31,9) |
| Mediana del TTUI, meses (IC 95 %)^b | N/E (N/E; N/E) | 17,8 (15,0; N/E) |
| Cociente de riesgos instantáneos (IC 95 %)^c | 0,26 (0,15; 0,43) | |
| Valor p^(e) | 0,000000019 | |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; N/E: no evaluable; SLP: supervivencia libre de progresión; TTUI: tiempo transcurrido hasta una ulterior intervención (terapéutica).

- Para el análisis de la eficacia se tienen en cuenta todos los pacientes aleatorizados.
- El intervalo de confianza del 95 % relativo a la mediana se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.
- Estimado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado según los siguientes factores de estratificación: presencia de 1p19q y tamaño inicial del tumor.
- Según la prueba del orden logarítmico unilateral estratificada, en comparación con el α predeterminada de 0,000359 (unilateral).
- Según la prueba del orden logarítmico unilateral estratificada, en comparación con el α predeterminada de 0,00000048 (unilateral).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la revisión del BIRC en el ensayo INDIGO



DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLINICA

Toxicología general

En los estudios de dosis repetidas, se administró vorasidenib por vía oral a ratas Sprague Dawley (ambos sexos) durante 13 semanas, con dosis diarias de 5, 15 y 50 mg/kg (hasta 176 veces la DMRH de 40 mg según el AUC), y en monos *Cynomolgus* (ambos sexos) durante 13 semanas con dosis diarias de 2, 6 y 20 mg/kg (hasta 73 veces la DMRH de 40 mg según el AUC).

Los efectos adversos siguientes, observados en ratas y monos, se consideraron relacionados con el vorasidenib: se observó hipertrofia hepatocelular, incremento del peso del hígado y alteraciones de las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, sorbitol-deshidrogenasa [SDH] y fosfatasa alcalina [FA]) en las ratas de ambos sexos (≥ 5 mg/kg/día; ≥ 29 veces la DMRH de 40 mg según el AUC) y en los monos (≥ 6 mg/kg/día; ≥ 9 veces la DMRH de 40 mg según el AUC). En los grupos de las dosis altas, en ambas especies, se observaron efectos sobre el sistema neuromuscular (como temblores, ataxia, inclinación cefálica y reducción del tono muscular), efectos dermatológicos (como descamación, eritema e hiperplasia) y efectos renales (como infiltraciones de células inflamatorias mixtas, degeneración tubular y reducción del peso de los riñones). Se observaron alteraciones reversibles de las cifras de eritrocitos y reticulocitos, de la distribución eritrocítica, la hemoglobina, las plaquetas y los niveles de fibrinógeno, en las ratas de ambos sexos (≥ 15 mg/kg/día; ≥ 77 veces la DMRH de 40 mg según el AUC) y en los monos (≥ 6 mg/kg/día; ≥ 9 veces la DMRH de 40 mg según el AUC).

Otros efectos, como la reducción del peso corporal y del consumo de alimentos, así como sobre el tubo digestivo, se observaron principalmente en los grupos de ratas tratadas con las dosis altas.

Al cabo de un período de recuperación de cuatro semanas, los efectos hepáticos y las alteraciones de las enzimas hepáticas persistían o se habían resuelto parcialmente, tanto en las ratas como en los monos, en función del nivel de dosis. En las ratas se constató la recuperación parcial de la hiperplasia cutánea.

Carcinogenia: No se han realizado estudios a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinógeno del vorasidenib.

Genotoxicidad: El vorasidenib no resultó genotóxico en los límites máximos analizados. Tampoco resultó mutágeno en un ensayo *in vitro* de mutaciones inversas, realizado con cinco cepas de bacterias. Por otro lado, no resultó clastógeno ni aneugénico, ni en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas realizado en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, ni en un ensayo de micronúcleos *in vivo* realizado con médula ósea de ratas tratadas con dosis orales de hasta 2000 mg/kg.

Toxicología de la reproducción y el desarrollo

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto del vorasidenib sobre la fertilidad de machos y hembras. En un estudio de dosis repetidas de 13 semanas, se administró vorasidenib por vía oral a ratas macho y hembra, con dosis diarias de 5, 15 y 50 mg/kg (exposiciones de hasta 176 veces la DMRH de 40 mg según el AUC). Se observaron efectos adversos en los órganos reproductores de los machos y las hembras a partir de la dosis de 5 mg/kg/día (aprox. 29 veces la DMRH según el AUC). En las hembras, los efectos adversos fueron atrofia ovárica, hiperplasia epitelial del útero, el cuello uterino y la vagina, metaplasia escamosa del útero, reducción del número de cuerpos lúteos y alteraciones del ciclo estrual. En los machos, los efectos adversos fueron degeneración de los túbulos seminíferos con pérdida de células germinativas y/o exfoliación en la luz tubular, restos celulares en los epidídimos y atrofia de los testículos, los epidídimos, la próstata (con inflamación por células mixtas) y las vesículas

seminales. Al cabo de un período de recuperación de cuatro semanas, se observó la recuperación parcial en ambos sexos con dosis ≥ 15 mg/kg/día (≥ 77 veces la DMRH de 40 mg según el AUC).

Desarrollo embriofetal

Se evaluó el desarrollo embriofetal en ratas hembra a las que se administró vorasidenib por vía oral durante la organogénesis (días 6 a 17 de la gestación) con dosis diarias de 10, 25 y 75 mg/kg (exposiciones hasta 118 veces la DMRH de 40 mg según el AUC). Con la dosis diaria de 75 mg/kg (118 veces la DMRH según el AUC), se observó un incremento de las reabsorciones tempranas y tardías y las pérdidas postimplantacionales y una mayor incidencia de anomalías viscerales, en tanto que el peso corporal de los fetos fue un 20 % más bajo que el de los controles. Con todos los niveles de dosis (≥ 31 veces la DMRH según el AUC) se observaron mayores incidencias de anomalías esqueléticas.

Se evaluó el desarrollo embriofetal en conejas preñadas a las que se administró vorasidenib por vía oral durante la organogénesis (días 6 a 19 de la gestación) con dosis diarias de 2, 6 y 18 mg/kg, que comportan exposiciones de pertinencia clínica equivalentes a la DMRH de 40 mg según el AUC. Con la dosis diaria de 18 mg/kg (exposición 12 veces superior a la DMRH, de 40 mg según el AUC), se observó un incremento de las reabsorciones embriofetales y las pérdidas postimplantacionales, en tanto que el peso corporal de los fetos fue un 8 % más bajo que el de los controles. Con dosis diarias ≥ 6 mg/kg/día (exposición ≥ 5 veces la DMRH según el AUC), se observaron mayores incidencias de retraso de la osificación y otras alteraciones esqueléticas.

En ambas especies se observó una reducción de la ingesta de alimentos de las madres y un menor aumento de peso de las hembras preñadas.

Toxicología especial: La administración de vorasidenib durante 28 días con dosis ≥ 3 mg/kg/día a ratas macho y hembra (≥ 8 veces la DMRH de 40 mg según el AUC) produjo en ambos sexos una mínima infiltración neutrofílica del revestimiento epitelial del oído medio y de la trompa de Eustaquio (otitis media), la cual fue reversible.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones posológicas

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento con VORANIGO del astrocitoma u oligodendroglioma de grado 2^(a) según la presencia de mutaciones de *IDH1* o *IDH2* en las muestras de tumor, confirmadas con una prueba diagnóstica adecuada antes de iniciar el tratamiento con VORANIGO.

(a) Sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 y 2021.

Se realizará un hemograma completo y pruebas de la función hepática (aspartato-aminotransferasa [AST], alanina-aminotransferasa [ALT], gamma-glutamilttransferasa [GGT], bilirrubina total y fosfatasa alcalina), antes de instaurar VORANIGO, cada dos semanas durante los primeros dos meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante los dos primeros años de tratamiento, (véase la sección «advertencias y precauciones», «Alteraciones hepatobiliares y pancreáticas»).

El tratamiento con VORANIGO proseguirá hasta que se produzca la progresión radiológica o clínica de la enfermedad o hasta que la toxicidad sea inaceptable.

Dosis recomendada y ajustes posológicos

La dosis recomendada de VORANIGO para adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años es la siguiente:

- Pacientes que pesen ≥ 40 kg: 40 mg por vía oral, una vez al día.
- Pacientes que pesen < 40 kg: 20 mg por vía oral, una vez al día.

El riesgo de reacciones adversas puede ser mayor para los pacientes pediátricos (véase las secciones «advertencias y precauciones», «Farmacocinética», «Ensayos clínicos por indicación», y «Dosis recomendada y ajustes posológicos», «Modificaciones de la dosis»).

Modificaciones de la dosis

Puede ser necesario interrumpir la administración o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. En el cuadro 4 se indican los niveles recomendados para reducir las dosis.

Cuadro 4: Recomendación de reducción de la dosis de VORANIGO

| Nivel de dosis de VORANIGO | Dosis y pauta | Número y dosis de los comprimidos |
|---|----------------------|---|
| <i>Pacientes a partir de 12 años de edad y \geq 40 kg de peso</i> | | |
| Dosis inicial | 40 mg una vez al día | Un comprimido de 40 mg / una vez al día |
| Primera reducción | 20 mg una vez al día | Dos comprimidos de 10 mg / una vez al día |
| Segunda reducción | 10 mg una vez al día | Un comprimido de 10 mg / una vez al día |
| <i>Pacientes a partir de 12 años de edad y < 40 kg de peso</i> | | |
| Dosis inicial | 20 mg una vez al día | Dos comprimidos de 10 mg / una vez al día |
| Primera reducción | 10 mg una vez al día | Un comprimido de 10 mg / una vez al día |
| Suspender VORANIGO permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 10 mg una vez al día. | | |

En el cuadro 5 se indica cómo proceder ante las reacciones adversas junto con las correspondientes modificaciones recomendadas de la dosis de VORANIGO.

Cuadro 5: Modificaciones recomendadas de la dosis de VORANIGO y manejo de las reacciones adversas

| Reacción adversa | Severidad ^(a) | Manejo y modificaciones de la dosis |
|---|--|--|
| Hepatotoxicidad (Elevación de la ALT o la AST) (véase la sección «advertencias y precauciones») | Grado 1 Aumento de la ALT o la AST > 3 x LSN <i>no acompañado de bilirrubina total > 2 x LSN</i> | Continuar el tratamiento con VORANIGO con la misma dosis. Efectuar pruebas de función hepática todas las semanas hasta la recuperación a grado < 1. |
| | Grado 2 Aumento de la ALT o la AST > 3 a 5 x LSN <i>no acompañado de bilirrubina total > 2 x LSN</i> | <u>Primer episodio:</u> Detener la administración de VORANIGO hasta la recuperación a grado \leq 1 o a nivel inicial. <ul style="list-style-type: none"> • Si se recupera en \leq 28 días, reanudar VORANIGO con la misma dosis. • Si se recupera en > 28 días, reanudar VORANIGO con una dosis más baja (véase el cuadro 4). <u>Recidiva:</u> Detener la administración de VORANIGO hasta la recuperación a grado |

| Reacción adversa | Severidad ^(a) | Manejo y modificaciones de la dosis |
|---|---|---|
| | | ≤ 1 o a nivel inicial y reanudar con una dosis más baja (véase el cuadro 4). |
| | Grado 3 Aumento de la ALT o la AST > 5 a 20 × LSN <i>no acompañado de</i> bilirrubina total > 2 × LSN | <u>Primer episodio:</u> Detener la administración de VORANIGO hasta la recuperación a grado ≤ 1 o a nivel inicial. <ul style="list-style-type: none"> • Si se recupera en ≤ 28 días, reanudar VORANIGO con una dosis más baja (véase el cuadro 4). • Si no se recupera en ≤ 28 días, suspender VORANIGO de forma permanente. <u>Recidiva:</u> Suspender VORANIGO permanentemente. |
| | Grado 2 o 3 Cualquier valor de ALT o AST > 3 a 20 × LSN <i>junto con</i> bilirrubina total > 2 × LSN | <u>Primer episodio:</u> Detener la administración de VORANIGO hasta la recuperación a grado ≤ 1 o a nivel inicial. <ul style="list-style-type: none"> • Reanudar VORANIGO con una dosis más baja (véase el cuadro 4). <u>Recidiva:</u> Suspender VORANIGO permanentemente. |
| | Grado 4 Cualquier valor de ALT o AST > 20 × LSN | Suspender VORANIGO permanentemente. |
| Otras reacciones adversas (véase «advertencias y precauciones») | Grado 3 | <u>Primer episodio:</u> Detener la administración de VORANIGO hasta la recuperación a grado ≤ 1 o a nivel inicial. <ul style="list-style-type: none"> • Reanudar VORANIGO con una dosis más baja (véase el cuadro 4). <u>Recidiva:</u> Suspender VORANIGO permanentemente. |
| | Grado 4 | Suspender VORANIGO permanentemente. |

Abreviaturas: ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

- a. Las reacciones adversas están clasificadas según los criterios terminológicos comunes del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI-CTCAE) en su versión 5.0.

Poblaciones especiales

Geriatría (≥ 65 de años)

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes ≥ 65 años (véase la sección «Propiedades farmacocinéticas»).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [CL_{cr}] > 40 mL/min estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault). No se ha estudiado la

farmacocinética y la seguridad del vorasidenib en pacientes con $CL_{cr} \leq 40$ mL/min o con insuficiencia renal que requiera diálisis. VORANIGO debe utilizarse con precaución en pacientes con $CL_{cr} \leq 40$ mL/min o dializados (véase la sección «advertencias y precauciones», «Insuficiencia renal», y «Propiedades farmacocinéticas»).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad del vorasidenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En caso de insuficiencia hepática grave, se controlará la aparición de reacciones adversas (véase las secciones «Advertencias y precauciones», «Alteraciones hepatobiliares y pancreáticas», y «Farmacocinética»).

Administración

Los comprimidos deben tomarse una vez al día aproximadamente a la misma hora. Los pacientes no deben ingerir alimentos al menos dos horas antes y una hora después de tomar VORANIGO. Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua y no deben partirse, triturarse ni masticarse, de modo que se administre la dosis entera.

Omisión de una dosis

Si se omite una dosis y todavía no han pasado seis horas de la toma programada, habrá que tomar la dosis omitida en cuanto sea posible. Si pasan más de seis horas, ya no se tomará la dosis omitida, sino que se esperará a la siguiente toma, a la hora programada.

Si se vomita una dosis, no habrá que tomar otra dosis para compensarla, sino que se tomará la dosis que corresponda el día siguiente, a la hora programada.

CONTRAINDICACIONES

VORANIGO está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los ingredientes de la formulación, incluidos los excipientes, o a los componentes del envase.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Lactosa

VORANIGO contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Alteraciones hepatobiliares y pancreáticas

En el ensayo clínico INDIGO (estudio AG881-C-004), el 36,5 % de los pacientes tratados con VORANIGO (61 de 167) presentaron elevaciones de la ALT, contando todos los grados, y el 24,6 % (41 de 167) presentaron elevaciones de la AST, contando todos los grados. El 1,2 % de estos paciente (2 de 167) presentaron una elevación de la ALT o la AST > 3 veces por encima del LSN al mismo tiempo que una elevación de la bilirrubina total > 2 veces el LSN (véase la sección «REACCIONES ADVERSAS»). Los aumentos de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina fueron transitorios y mejoraron o se resolvieron con la modificación de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento. Se observó insuficiencia hepática y necrosis hepática en un paciente tratado con VORANIGO y hepatitis autoinmunitaria en otro paciente tratado con VORANIGO.

Es preciso efectuar pruebas de función hepática (ALT, AST, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento con VORANIGO, cada dos semanas durante los dos primeros meses de tratamiento, luego una vez al mes durante los dos primeros años de tratamiento y cuando haya indicación clínica, incrementando la frecuencia de estas pruebas si el paciente presenta elevaciones de las transaminasas. Se recomienda efectuar un control semanal para detectar elevaciones de la ALT o la AST $\leq 3 \times$ LSN. En caso de detectar anomalías de las enzimas hepáticas, se detendrá la administración, se reducirá la dosis o se suspenderá permanentemente el tratamiento, en función de su gravedad (véase «Dosis recomendada y ajustes posológicos»).

Si el paciente tiene insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), únicamente se administrará tratamiento con VORANIGO después de efectuar una evaluación meticulosa de los riesgos y beneficios, además de efectuar los controles pertinentes. No se ha evaluado el uso de VORANIGO en pacientes que ya tuviesen insuficiencia hepática grave (véase «Dosis recomendada y ajustes posológicos», y «Propiedades farmacocinéticas»).

Controles y pruebas de laboratorio

Se realizará un hemograma completo y pruebas de la función hepática (ALT, AST, GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina), antes de instaurar VORANIGO, cada dos semanas durante los primeros dos meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes durante los dos primeros años de tratamiento, así como cuando haya indicación clínica, incrementando la frecuencia de estas pruebas si el paciente presenta elevaciones de las transaminasas (véase la sección «advertencias y precauciones», «Alteraciones hepatobiliares y pancreáticas»). En caso de detectarse anomalías en las pruebas de laboratorio, se procederá según lo indicado en el cuadro 5.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad del vorasidenib en pacientes con insuficiencia renal ($CL_{cr} \leq 40$ mL/min) o pacientes dializados, por lo que debe utilizarse con precaución en estos casos (véase las secciones «Dosis recomendada y ajustes posológicos», y «Farmacocinética»).

Salud reproductiva: potencial masculino y femenino

VORANIGO podría ser dañino para el feto si se administra a una embarazada. Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con VORANIGO.

- **Fertilidad**

No se dispone de datos sobre el efecto del vorasidenib para la fertilidad del ser humano. No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto del vorasidenib. En los estudios de dosis repetidas se observaron efectos adversos en los órganos reproductores de las ratas, en ambos sexos, cuya recuperación fue parcial (véase la sección «TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA», «Toxicología de la reproducción y el desarrollo»). Se desconoce la pertinencia clínica de estos efectos. A los pacientes que planeen concebir se les aconsejará que pidan asesoramiento relativo a la reproducción antes de comenzar el tratamiento.

- **Riesgo de teratogenia**

Toxicidad embriofetal: Los resultados de los estudios con animales indican que VORANIGO puede ser dañino para el feto en caso de administrarse a una embarazada. En los estudios de desarrollo embriofetal en animales, la administración oral de vorasidenib a ratas preñadas durante el período de la organogénesis provocó toxicidades embriofetales con dosis ≥ 31 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH), de 40 mg, según el área bajo la curva de la concentración en el tiempo (AUC). La administración oral de vorasidenib a conejas preñadas durante el período de la organogénesis provocó toxicidades embriofetales con dosis ≥ 5 veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, de 40 mg, según el AUC.

Se desaconseja administrar VORANIGO durante el embarazo o a mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe informarse del riesgo potencial para el feto a las embarazadas, las mujeres en edad fértil y los varones que tengan relaciones con mujeres en edad fértil.

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con VORANIGO.

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces, que no sean de tipo hormonal, durante el tratamiento con VORANIGO y al menos tres meses después de la última dosis. Dado que no se ha investigado el efecto del vorasidenib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, se deben utilizar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción para evitar el embarazo (véase la sección «Interacciones con otros medicamentos»).

Varones

A los varones cuya pareja sea mujer en edad fértil, se les indicará que utilicen anticonceptivos eficaces de barrera durante el tratamiento con VORANIGO y, como mínimo, durante los tres meses posteriores a la última dosis.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No hay datos relativos a la administración de vorasidenib a mujeres embarazadas. En los estudios con animales se ha observado toxicidad para la reproducción, cuya recuperación fue parcial, y efectos adversos sobre el desarrollo embrionario durante el período de la organogénesis (véase la sección «TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA», «Toxicología de la reproducción y el desarrollo»). Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos eficaces de tipo no hormonal mientras tomen VORANIGO.

Lactancia materna

No hay datos sobre la excreción de vorasidenib y sus metabolitos en la leche humana. Debe interrumpirse la lactancia materna durante el tratamiento con VORANIGO y durante al menos dos meses después de la última dosis.

Pediatría (> 12 años)

En el estudio fundamental de fase III (INDIGO), ningún paciente menor de 18 años recibió tratamiento con VORANIGO. El uso de VORANIGO en pacientes pediátricos a partir de los 12 años está avalado por los datos obtenidos en estudios con adultos; además, los datos de farmacocinética poblacional demuestran que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del vorasidenib, que la exposición al vorasidenib viene a ser la misma entre los adultos y los pacientes pediátricos a partir de 12 años y que la evolución de la enfermedad se asemeja lo suficiente entre las dos poblaciones para poder extrapolar los datos de los adultos a los pacientes pediátricos. El análisis de los modelos de farmacocinética poblacional indica que los pacientes pediátricos de sexo femenino y de 40-50 kg de peso pueden presentar una mayor exposición y un mayor riesgo de reacciones adversas (véase las secciones «Farmacocinética», «Ensayos clínicos por indicación», y «Dosis recomendada y ajustes posológicos», «Modificaciones de la dosis»).

Geriatría (> 65 años)

De los 167 pacientes aleatorizados que tomaron la pauta de VORANIGO de 40 mg una vez al día en el ensayo INDIGO, había un 1,2 % (dos pacientes) de mayores de 65 años. Con carácter

general, no se observan diferencias relativas a la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años (véase la sección «Propiedades farmacocinéticas»).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones con otros medicamentos

Los fármacos enumerados en el cuadro 6 corresponden a lo observado en estudios de interacciones medicamentosas o a previsiones hechas en función de la magnitud y la gravedad de la interacción.

Cuadro 6: Interacciones medicamentosas posibles o comprobadas

| Denominación | Origen de los datos | Efecto | Comentario clínico |
|--|------------------------------|---|--|
| <p>Inhibidores moderados y potentes de la CYP1A2</p> <p>ciprofloxacino (inhibidor moderado de la CYP1A2)</p> <p>fluvoxamina (inhibidor potente de la CYP1A2)</p> | <p>EC</p> <p>EC</p> <p>T</p> | <p>La administración simultánea de 20 mg de VORANIGO y un inhibidor moderado de la CYP1A2 (500 mg de ciprofloxacino c/12 horas durante 14 días) incrementó la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática del vorasidenib por un factor de 1,3 y el AUC por un factor de 2,5.</p> <p>Cabe prever que la administración simultánea de VORANIGO con inhibidores potentes de la CYP1A2 (fluvoxamina) multiplique la $C_{m\acute{a}x}$ de vorasidenib por un factor de 5,7 y la exposición por un factor de 7,2.</p> | <p>Se evitará la administración simultánea de VORANIGO con inhibidores potentes o moderados de la CYP1A2.</p> <p>Si no es posible evitar el uso simultáneo, se vigilará la aparición de reacciones adversas y se aplicarán las modificaciones recomendadas en su caso (véase el cuadro 6).</p> |
| <p>Inductores moderados de la CYP1A2</p> <p>fenitoína y rifampicina</p> | <p>EC</p> <p>T</p> | <p>Cabe prever que la administración simultánea de VORANIGO con inductores moderados de la CYP1A2 y con el tabaco fumado reduzca entre un 30 % y un 40 % la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del vorasidenib en estado de equilibrio, lo cual puede reducir la eficacia de VORANIGO.</p> | <p>Se evitará el uso simultáneo de VORANIGO con inductores moderados de la CYP1A2 y con el tabaco fumado.</p> |
| <p>Sustratos de las isoenzimas del CYP de índice terapéutico estrecho</p> <p>alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, fentanilo, pimizida, sirólimus, tamoxifeno, everólimus, ifosfamida, quinidina, tacrólimus,</p> | <p>T</p> | <p>VORANIGO puede reducir las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico de los fármacos que son sustratos de la CYP2C19 y la CYP3A4, cuyo efecto terapéutico puede disminuir por variaciones mínimas en la concentración.</p> | <p>Se evitará el uso simultáneo de VORANIGO con sustratos de la CYP2C19 y la CYP3A4, ya que la eficacia puede disminuir por variaciones mínimas en la concentración.</p> |

| Denominación | Origen de los datos | Efecto | Comentario clínico |
|-----------------------------------|---------------------|---|--|
| Anticonceptivos hormonales | T | La coadministración de VORANIGO puede reducir las concentraciones de los anticonceptivos hormonales, lo cual puede comportar su ineficacia. | Se recomienda emplear un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento y al menos durante tres meses después de la última dosis. |

Leyenda: CYP: citocromo p450 (CYP); EC: ensayo clínico; T: interacción teórica.

Reductores del ácido gástrico

En sujetos sanos, la coadministración de una sola dosis de 50 mg de vorasidenib junto con 40 mg de omeprazol en ayunas, después de tomar dosis repetidas de omeprazol de 40 mg una vez al día durante tres días, no afectó de forma significativa a la exposición al vorasidenib.

Sustratos del CYP

Según los modelos farmacocinéticos fisiológicos, se prevé que el vorasidenib ejerza un efecto inductor potente sobre los sustratos sensibles de las isoenzimas CYP3A, un efecto inductor entre débil y moderado sobre los sustratos sensibles de la CYP2C19 y un efecto inductor débil sobre los sustratos sensibles de la CYP2B6.

Sustratos de la UGT1A4

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la lamotrigina tras la administración de este fármaco junto con dosis múltiples de vorasidenib.

Sustratos de la glucoproteína P y la BCRP

Según los modelos realizados, no se prevé que el vorasidenib pueda afectar a la farmacocinética de la digoxina (sustrato de la glucoproteína P) ni la rosuvastatina (sustrato de la BCRP).

Estudios in vitro

Efecto del vorasidenib sobre las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos

El vorasidenib es inductor de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A y UGT1A4.

Efecto del vorasidenib sobre la interacción medicamentosa mediada por transportadores

El vorasidenib no es sustrato ni de la glucoproteína P, ni de la BCRP ni de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. El vorasidenib posiblemente sea inhibidor de la BCRP, pero no inhibe la glucoproteína P ni los transportadores de solutos. El AGI-69460, metabolito del vorasidenib, posiblemente sea inhibidor del OATP1B3.

Interacciones con los alimentos

En todos los estudios clínicos se administró VORANIGO en un régimen de ayuno modificado. VORANIGO debe tomarse después de un ayuno de al menos dos horas, y se debe evitar consumir alimentos al menos en la hora siguiente después de tomarlo, ya que la concentración plasmática puede subir tras una ingesta hipolipídica o hiperlipídica.

Interacciones con productos fitoterapéuticos

No se han constatado interacciones con productos fitoterapéuticos.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

No se han constatado interacciones con las pruebas de laboratorio.

REACCIONES ADVERSAS

Descripción de las reacciones adversas

En el ensayo INDIGO, las reacciones adversas más frecuentes, que afectaron a ≥ 1 % de los pacientes tratados con VORANIGO con una diferencia ≥ 2 % respecto al grupo de placebo, incluidas las anomalías analíticas, fueron las siguientes: ALT elevada (36,5 %), AST elevada (24,6 %), fatiga (23,4 %), GGT elevada (13,2 %) y diarrea (12 %); véase el cuadro 7.

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron: ALT elevada (9,6 %), AST elevada (4,2 %) y GGT elevada (2,4 %).

Uno de los 167 pacientes que tomaron VORANIGO (0,6 %) tuvo reacciones adversas graves. La reacción adversa grave más frecuente es la ALT elevada (0,6 %).

Se notificó la suspensión permanente del tratamiento con VORANIGO de 5 de 167 pacientes (3,0 %). La reacción adversa que motivó la suspensión permanente con mayor frecuencia es la ALT elevada (3 %).

Se interrumpió el tratamiento por causa de una reacción adversa a 31 de los 167 pacientes tratados con VORANIGO (18,6 %). Las reacciones adversas que motivaron la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia fueron la ALT elevada (14,4 %) y la AST elevada (6 %).

Se redujo la dosis de VORANIGO por causa de una reacción adversa al 10,2 % de los pacientes. La reacción adversa que motivó la reducción de la dosis con mayor frecuencia fue la ALT elevada (7,8 %).

Reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas. Por tanto, las incidencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos no necesariamente reflejan las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas descritas en los ensayos clínicos de otros fármacos. La información sobre las reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para hacerse una idea aproximada de la incidencia de las reacciones adversas en el uso real.

En el cuadro 7, a continuación, se enumeran las reacciones adversas comunicadas en relación con pacientes tratados con VORANIGO en el ensayo INDIGO (estudio AG881-C-004), por clase de órgano y sistema de MedDRA y por frecuencia.

Cuadro 7: Reacciones adversas que afectaron a ≥ 1 % de los pacientes tratados con VORANIGO con una diferencia intergrupar ≥ 2 % en relación con el placebo en el ensayo INDIGO (AG881-C-004)

| Clasificación por órganos y sistemas ^(a) | VORANIGO N = 167 n (%) | Placebo N = 163 n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | |
| Apetito disminuido | 9 (5,4) | 5 (3,1) |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea ^(b) | 20 (12,0) | 16 (9,8) |

| Clasificación por órganos y sistemas^(a) | VORANIGO N = 167 n (%) | Placebo N = 163 n (%) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Dolor abdominal ^(c) | 13 (7,8) | 6 (3,7) |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico ^(d) | 7 (4,2) | 1 (0,6) |
| Trastornos generales | | |
| Fatiga ^(e) | 39 (23,4) | 33 (20,2) |
| Exploraciones complementarias | | |
| ALT elevada | 61 (36,5) | 18 (11) |
| AST elevada | 41 (24,6) | 9 (5,5) |
| GGT elevada | 22 (13,2) | 5 (3,1) |
| Fosfatasa alcalina en sangre aumentada | 6 (3,6) | 2 (1,2) |
| <p>a. Las reacciones adversas están enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA.</p> <p>b. El término agrupado «diarrea» incluye «diarrea», «heces blandas» y «defecación frecuente».</p> <p>c. El término agrupado «dolor abdominal» incluye «dolor abdominal», «dolor en la zona superior del abdomen» y «molestia abdominal».</p> <p>d. El término agrupado «enfermedad por reflujo gastroesofágico» incluye «enfermedad por reflujo gastroesofágico», «gastritis» y «dispepsia».</p> <p>e. El término agrupado «fatiga» incluye «fatiga» y «astenia».</p> | | |

Reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos: pediatría

En los ensayos clínicos no se han obtenido datos sobre seguridad en pediatría (véase la sección «Pediatría (> 12 años)»).

Reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con menos frecuencia

No procede.

Reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con menos frecuencia: pediatría

En los ensayos clínicos no se han obtenido datos sobre seguridad en pediatría.

Anomalías analíticas: hematología, bioquímica clínica y otros datos cuantitativos

Hallazgos en los ensayos clínicos

Cuadro 8: Anomalías analíticas (selección de alteraciones nuevas o empeoramientos) que afectaron a ≥ 1 % de los pacientes tratados con VORANIGO con una diferencia intergrupar ≥ 2 % en relación con el placebo en el ensayo INDIGO (AG881-C-004)

| | VORANIGO N = 167 | Placebo N = 163 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Parámetro | Todos los grados n (%) | Todos los grados n (%) |
| Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada | 61 (36,5) | 18 (11) |
| Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada | 41 (24,6) | 9 (5,5) |
| Fosfatasa alcalina en sangre aumentada | 6 (3,6) | 2 (1,2) |

| | VORANIGO N = 167 | Placebo N = 163 |
|---|---|---|
| Parámetro | Todos los grados n (%) | Todos los grados n (%) |
| Gamma-glutamyltransferasa (GGT) elevada | 22 (13,2) | 5 (3,1) |
| Recuento de plaquetas disminuido | 20 (12) | 7 (4,3) |

Reacciones adversas registradas en el período posterior a la autorización

No se ha recogido información sobre seguridad en el uso posterior a la autorización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link (<https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>) o llamando a “ANMAT responde” 0800-333-1234. Si lo desea, también puede comunicarse con SERVIER ARGENTINA ingresando a www.servier.com.ar o llamando a 0-800-777-SERVIER (7378).

Toda la información proporcionada es de vital importancia para el monitoreo continuo de seguridad de nuestros productos y será considerada de carácter estrictamente confidencial.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, la toxicidad probablemente se manifieste como una exacerbación de las reacciones adversas asociadas a VORANIGO (véase las secciones «advertencias y precauciones», y «Dosis recomendada y ajustes posológicos»). No existe un antídoto específico para la sobredosis de VORANIGO.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).

Una vez abierto el envase, VORANIGO debe consumirse en un plazo máximo de 60 días.

PRESENTACIÓN

10 mg: 30 comprimidos recubiertos

40 mg: 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Rottendorf Pharma GmbH Ostfelder Str. 51 – 61 59320 Ennigerloh Renania del Norte-Westfalia - Alemania

Acondicionado por: Rottendorf Pharma GmbH En Fleigendahl 3 59320 Ennigerloh Renania del Norte-Westfalia -Alemania - Acondicionamiento primario.

Servier (Irlanda) Industries Limited Gorey Road, Arklow Condado de Wicklow, Y14 E284 - Irlanda - Acondicionamiento secundario.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°60.486

Dirección Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica

SERVIER ARGENTINA S.A. Avenida Castaños 3222. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

www.servier.com.ar

Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)

Última revisión: Oct/2025