

VORANIGO[®]
vorasidenibe

Comprimido revestido

10 mg e 40 mg

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VORANIGO® vorasidenibe

Comprimidos revestidos contendo 10 mg ou 40 mg de vorasidenibe, em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de VORANIGO® 10 mg contém:

vorasidenibe 10 mg

(equivalente a 12,5 mg de ácido hemicítrico de vorasidenibe hemi-hidratado)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Cada comprimido de VORANIGO® 40 mg contém:

vorasidenibe..... 40 mg

(equivalente a 50,1 mg de ácido hemicítrico de vorasidenibe hemi-hidratado)

Excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, celulose microcristalina silicificada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, óxido de ferro preto e propilenoglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VORANIGO® é indicado para o tratamento de astrocitoma ou oligodendroglioma de grau 2 com mutação suscetível em isocitrato desidrogenase-1 (IDH-1) ou em isocitrato desidrogenase-2 (IDH-2) em pacientes adultos e pediátricos acima de 12 anos de idade, submetidos a intervenção cirúrgica prévia, incluindo biópsia, ressecção subtotal ou ressecção macroscópica total e que não necessitam de quimioterapia ou radioterapia imediata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de VORANIGO® foi avaliada no ensaio clínico INDIGO (Estudo AG881-C-004), um estudo de fase 3, randomizado (1:1), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo com 331 pacientes adultos e pediátricos ≥ 12 anos de idade pesando ≥ 40 kg. Os pacientes elegíveis apresentavam astrocitoma ou oligodendroglioma de grau 2, com mutação suscetível em IDH1 R132 ou mutação em IDH2 R172 e cirurgia prévia para glioma (incluindo biópsia, ressecção subtotal ou ressecção macroscópica total) e não necessitavam de quimioterapia ou radioterapia imediata. Os pacientes elegíveis deveriam ter doença mensurável, sem realce, mas foi permitida a inclusão de pacientes com realce tumoral mínimo (ou seja, não nodular, não mensurável), desde que não tenha ocorrido alteração entre os 2 últimos exames de imagem mais recentes. O estudo INDIGO excluiu os pacientes que receberam tratamento anticancerígeno prévio, incluindo

quimioterapia ou radioterapia. O *status* da mutação IDH1 ou IDH2 foi determinado prospectivamente utilizando teste apropriado (*Oncomine Dx Target Test*).

Os pacientes foram randomizados para receber VORANIGO® 40 mg por via oral uma vez ao dia ou placebo até a progressão radiográfica da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo status da deleção de 1p19q determinado localmente (co-deletado ou não co-deletado) e tamanho basal do tumor (maior diâmetro ≥ 2 cm ou < 2 cm). Os pacientes randomizados para receber placebo foram autorizados fazer o *crossover* para receber VORANIGO® após a confirmação, por um comitê central independente, da progressão radiográfica da doença.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão radiográfica (*progression free survival* - PFS) avaliada por um comitê de revisão independente e mascarado (*blinded independent review committee* - BIRC), de acordo com os critérios modificados do *Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma* (RANO-LGG). O tempo até a próxima intervenção (*time to next intervention* - TTNI), definido como o tempo desde a randomização até o início da primeira terapia anticancerígena subsequente ou morte devido a qualquer causa, foi o principal desfecho secundário. A taxa de crescimento tumoral (*tumor growth rate* - TGR), outro desfecho secundário, foi avaliada a cada 6 meses e definida como a variação percentual do volume tumoral durante o tratamento.

Os dados demográficos dos pacientes e as características da doença foram balanceados entre os braços de tratamento. Entre os 168 pacientes randomizados para VORANIGO® a idade mediana foi de 41 anos (faixa: 21 a 71 anos), com 98,8% com idade entre 18 e 64 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,1%), 74,4% eram brancos, 3,0% asiáticos, 1,2% negros, 1,2% outros, 19,6% não relatados e 53,6% tinham uma pontuação no *Karnofsky Performance Status* (KPS) de 100. No braço VORANIGO®, um total de 52% dos pacientes tinha oligodendroglioma (1p19q co-deletado) e 48% tinham astrocitoma (1p19q não co-deletado). A maioria dos pacientes teve 1 cirurgia anterior para glioma (75%) e 25% tiveram ≥ 2 cirurgias anteriores. No braço VORANIGO®, 14% dos pacientes foram submetidos à biópsia, 48% fizeram ressecção subtotal e 51% fizeram ressecção macroscópica total. A maioria das mutações IDH1 consistiu em R132H (86,9%). Os outros alelos foram relatados da seguinte forma: R132C (4,8%), R132G (3,0%), R132L (1,2%) e R132S (1,2%). As mutações de IDH2 consistiram em R172K (1,8%) e R172G (1,2%). No braço VORANIGO®, 97% dos pacientes tinham uma mutação R132 e 3% tinham uma mutação R172.

Os resultados de eficácia para PFS e TTNI estão resumidos na Tabela 1, Figura 1 e Figura 2.

Tabela 1: Resultados da eficácia do ensaio INDIGO (Estudo AG881-C-004)

Parâmetro de eficácia	VORANIGO® 40 mg por dia (n=168) ^a	Placebo (n=163)
Sobrevida livre de progressão (PFS)		
Número de eventos, n (%)		
Progressão de doença	47 (28.0)	88 (54.0)
Morte	0	0
Mediana de PFS, meses (IC 95%) ^b	27.7 (17.0, NE)	11.1 (11.0, 13.7)
Razão de risco (HR) (IC 95%) ^c	0.39 (0.27, 0.56)	

Tabela 1: Resultados da eficácia do ensaio INDIGO (Estudo AG881-C-004)

Parâmetro de eficácia	VORANIGO® 40 mg por dia (n=168) ^a	Placebo (n=163)
p-valor^d	0.000000067	
Tempo para a próxima intervenção (TTNI)		
Número de eventos, em (%)		
Primeira terapia subsequente	19 (11.3)	6 (3.7)
Crossover para vorasidenibe	0	52 (31.9)
Mediana do TTNI, meses (IC 95%)^b	NE (NE, NE)	17.8 (15.0, NE)
Razão de risco (HR) (95% CI)^c	0.26 (0.15, 0.43)	
p-valor^e	0.000000019	

Abreviaturas: IC = Intervalo de Confiança; HR = Razão de Risco; NE = Não estimável; PFS = Sobrevida livre de progressão; TTNI = Tempo para a próxima intervenção

^a As análises de eficácia foram baseadas em todos os pacientes randomizados.

^b O intervalo de confiança de 95% para a mediana foi calculado pelo método de Brookmeyer e Crowley

^c Estimado com o modelo de risco proporcional de Cox ajustado pelos seguintes fatores de estratificação: status 1p19q e tamanho basal do tumor.

^d Baseado no teste log-rank estratificado unilateral a ser comparado com o α pré-especificado de 0,000359 (unilateral)

^e Baseado no teste log-rank estratificado unilateral a ser comparado com o α pré-especificado de 0,00000048 (unilateral)

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão por revisão do BIRC no estudo clínico INDIGO

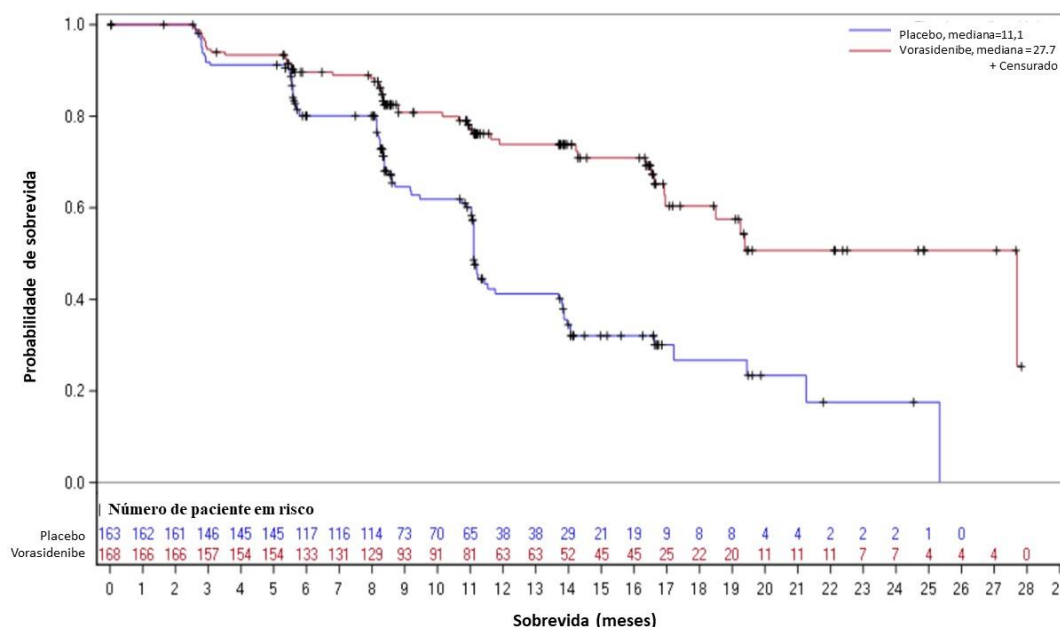
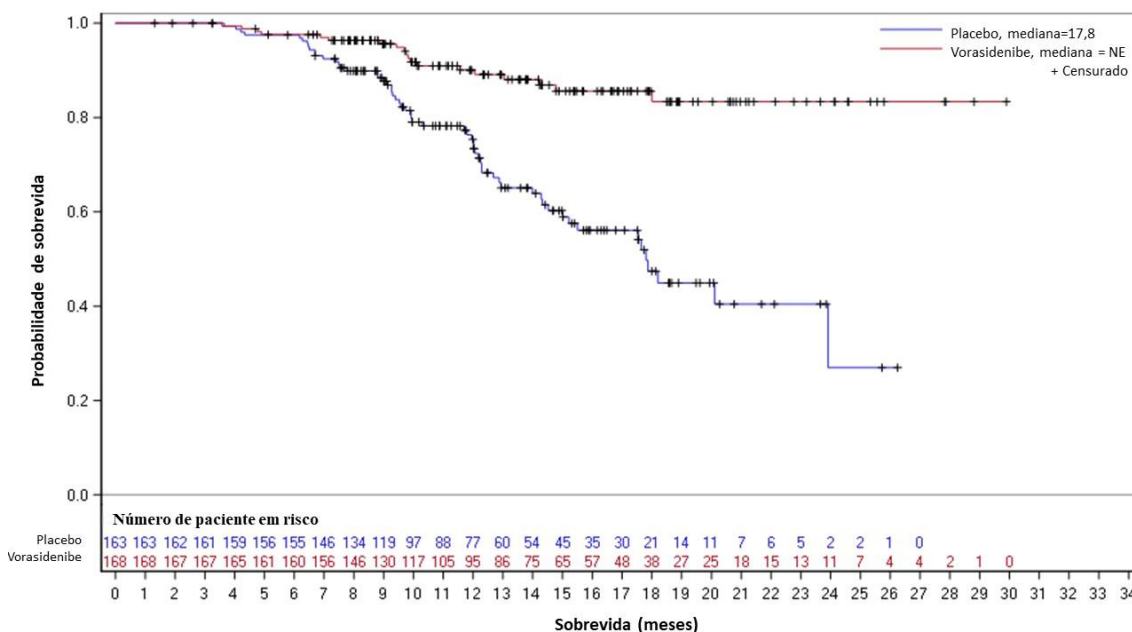


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para o tempo até a próxima intervenção no estudo clínico INDIGO



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

Também foi realizada uma análise atualizada de TTNI que demonstrou que, aos 24 meses, a probabilidade de sobrevivência sem intervenção foi de 85% (IC 95%: 77,3 - 89,6) no braço do vorasidenibe e 41% (31,0 - 51,5) no braço do placebo (razão de risco: 0,25[IC 95%: 0,14 - 0,36]). A mediana de TTNI não foi estimável (IC 95%: NE - NE) no braço do vorasidenibe e foi de 20,1 (IC 95%: 17,5 - 27,1) meses no braço do placebo.

O volume tumoral pós-tratamento diminuiu, em média, 2,5% a cada 6 meses nos indivíduos randomizados para receber vorasidenibe (TGR de -2,5%; IC 95%: -4,7 a -0,2), enquanto o volume tumoral aumentou em média 13,9% a cada 6 meses (TGR de 13,9%; IC 95%: 11,1 a 16,8) para o braço placebo.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar na alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos

3.1 Mecanismo de ação

O vorasidenibe é um inibidor duplo de moléculas pequenas que tem como alvo as enzimas IDH1 e IDH2 mutadas. Em pacientes com astrocitoma ou oligodendroglioma, as mutações em IDH1 e

IDH2 levam a uma produção excessiva do metabólito oncogênico 2-hidroxi-glutarato (2-HG), resultando em diferenciação celular prejudicada e aumento da proliferação celular que contribui para a oncogênese. A ação direta de vorasidenibe sobre as proteínas mutadas IDH1 e IDH2 inibe sua atividade de ganho de função, bloqueia a produção anormal de 2-HG e restabelece o processo de diferenciação celular, além de reduzir a proliferação celular.

3.2 Farmacodinâmica

Uma dose terapêutica diária de vorasidenibe diminui as concentrações tumorais de 2-HG em indivíduos com glioma com mutação IDH1 ou IDH2. A redução percentual mediana (intervalo de confiança de 95%) no 2-HG tumoral foi de 92,6% (76,1%, 97,6%) em tumores de indivíduos tratados com vorasidenibe, em relação aos tumores de indivíduos do grupo não tratado.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do VORANIGO® no intervalo QT foi avaliado em uma análise de QT usando eletrocardiogramas (ECGs) coletados de 154 indivíduos ao longo de três estudos clínicos de Fase 1, após doses diárias de 10 a 1100 mg, e nenhuma relação entre as concentrações plasmáticas de vorasidenibe e o prolongamento do QT foi detectada. A modelagem estimou que o VORANIGO® não prolongaria o intervalo QT a ponto de ser clinicamente relevante em até 4 vezes a dose terapêutica recomendada.

3.3 Farmacocinética

A farmacocinética do vorasidenibe foi caracterizada em pacientes com glioma de baixo grau com uma mutação em IDH1 ou IDH2 e em indivíduos saudáveis. O perfil farmacocinético do vorasidenibe é semelhante entre pacientes com glioma de baixo grau e indivíduos saudáveis. Após a administração de VORANIGO®, a C_{max} e AUC do vorasidenibe aumentam de maneira proporcional entre 10 e 200 mg. As razões de acúmulo são aproximadamente 3,8 para C_{max} e 4,4 para AUC. Os níveis plasmáticos de estado estacionário são atingidos após 2 semanas de dosagem diária.

• **Absorção**

O tempo mediano para alcançar o C_{max} (T_{max}) do vorasidenibe foi de 2,0 horas. A média geométrica do C_{max} foi de 75,4 ng/mL (CV%: 44), e a média geométrica da AUC foi de 2.860 hr*ng/mL (CV%: 56) após uma dose única de 40 mg. No estado estacionário, a média geométrica do C_{max} do vorasidenibe foi de 133 ng/mL (CV%: 73) e a média geométrica da AUC foi de 1.988 hr*ng/mL (CV%: 95). Embora a biodisponibilidade oral absoluta de 34,1% observada no estudo AG881-C-005 não tenha sido determinada diretamente, estima-se que a absorção do vorasidenibe seja de moderada a alta.

A média do C_{max} e da AUC do vorasidenibe aumentou 3,1 vezes e 1,4 vezes, respectivamente, quando o vorasidenibe foi administrado com uma refeição rica em gorduras (total de 800 a 1000 calorias, 500 a 600 calorias de gorduras, 250 calorias de carboidratos e 150 calorias de proteínas). A administração de vorasidenibe com uma refeição pobre em gorduras (total de 400 a 500 calorias, 100 a 125 de gorduras) resultou em aumentos do C_{max} e da AUC do vorasidenibe de 2,3 e 1,4 vezes, respectivamente.

• **Distribuição**

O vorasidenibe tem um volume de distribuição aparente médio de 3.930 L (CV%: 40). A fração de vorasidenibe e de seu metabólito AGI 69460 ligada às proteínas plasmáticas foi de 97% e 87%,

respectivamente. Tanto o vorasidenibe quanto o AGI 69460 exibem ligação preferencial à albumina sérica em comparação com a glicoproteína ácida alfa-1. A razão sangue/plasma do vorasidenibe é de 0,87, a razão sangue/plasma do AGI 69460 é de 1,38, e a razão de concentração de vorasidenibe no tumor cerebral em relação ao plasma é de 1,6.

- **Metabolismo**

O vorasidenibe é metabolizado principalmente pelo CYP1A2, com contribuições insignificantes ou menores dos CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5. Vias não relacionadas ao CYP podem contribuir com até 30% da depuração metabólica hepática do vorasidenibe.

AGI-69460 é um metabólito ativo descendente do vorasidenibe. Após uma dose oral única de 40 mg de vorasidenibe, o T_{max} observado para o metabólito AGI-69460 foi de 336 horas, a média geométrica observada do 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 do $C_{min,ss}$ do AGI-69460 foi de 111 ng/mL (CV%: 58) e a média geométrica da AUC_{0-4} no ciclo 2, dia 1, foi de 190 hr*ng/mL (CV%: 90). A potencial contribuição do AGI-69460 para a ocupação geral do alvo foi, em média, de menos de 10% para a mutação R132H do IDH1 e de 52% para a mutação R132C do IDH1.

- **Excreção**

Aproximadamente 89% da dose radioativa de vorasidenibe administrada foi recuperada ao longo de 44 dias, com 85% nas fezes e 4,5% na urina. A maior parte da radioatividade administrada que foi recuperada nas fezes foi vorasidenibe inalterado (55%), enquanto nenhum vorasidenibe inalterado foi detectado na urina.

A meia-vida terminal média do vorasidenibe é de 238 horas (CV%: 57) e a depuração aparente média é de 14,0 L/h (CV%: 56).

- **Farmacocinética em populações específicas**

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do vorasidenibe com base na idade (16 a 75 anos), sexo, raça (branca, negra ou afro-americana, asiática, índio americano/nativo do Alasca, nativo do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico, outros), etnia (hispânica e não hispânica) ou peso corporal (43,5 a 168 kg).

- **População pediátrica**

Prevê-se, por simulação farmacocinética populacional, que uma dose de 20 mg de vorasidenibe em pacientes pediátricos com peso <40 kg proporcione uma exposição plasmática ao vorasidenibe semelhante à proporcionada por uma dose de 40 mg em adultos.

Nenhum paciente pediátrico com idade ≥ 12 anos e <18 anos foi tratado com VORANIGO® no estudo principal INDIGO. O uso de VORANIGO® nesta faixa etária é suportado por evidências de: a) estudos em adultos; b) dados de simulações farmacocinéticas populacionais, as quais demonstraram que idade não influencia de forma clinicamente significativa a farmacocinética de vorasidenibe (nessa faixa etária) e que a exposição de vorasidenibe é similar entre adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos; e c) que o curso da doença é suficientemente similar entre adultos e adolescentes para permitir a extrapolação de dados de adultos para adolescentes. (ver itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A segurança e a eficácia de VORANIGO® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade com astrocitoma ou oligodendroglioma predominantemente sem realce e com uma mutação em IDH1 ou IDH2.

- População idosa

Dos 168 pacientes randomizados para receber VORANIGO® 40 mg uma vez ao dia no estudo INDIGO, 1,2% (2 pacientes) tinham 65 anos ou mais. Logo, dados clínicos nessa população são limitados. Entretanto, com base em simulações farmacocinéticas populacionais, não se espera que a idade seja uma covariável clinicamente significativa na farmacocinética de vorasidenibe.

- Disfunção renal

Com base em simulações farmacocinéticas populacionais, não são esperados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do vorasidenibe com base na disfunção renal leve ou moderada (CLcr >40 ml/min). A farmacocinética do vorasidenibe não foi estudada em pacientes com disfunção renal severa (CLcr ≤40 mL/min) ou com disfunção renal que requer diálise.

- Disfunção hepática

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do vorasidenibe com base na disfunção hepática leve ou moderada (*Child-Pugh* A ou B). A farmacocinética do vorasidenibe não foi estudada em pacientes com disfunção hepática severa (*Child-Pugh* C).

3.4 Segurança não-clínica

• **Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com o vorasidenibe.

• **Mutagenicidade**

O vorasidenibe e seu principal metabólito circulante (AGI-69460) não apresentaram genotoxicidade nos ensaios de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames), nos ensaios de micronúcleos em linfócitos humanos *in vitro*. AGI-69460 não foi genotóxico nos ensaios *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de ratos e Cometa..

• **Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento**

- Fertilidade

Não foram conduzidos estudos dedicados de fertilidade em animais com o vorasidenibe.

- Desenvolvimento embrionário

Em estudos de toxicidade de dose repetida até 13 semanas de duração com administração oral de vorasidenibe em ratos, os efeitos adversos nos órgãos reprodutores femininos incluíram atrofia dos ovários, útero, colo do útero e vagina, e variações do ciclo estral a partir de 5 mg/kg/dia (aproximadamente 26 vezes a exposição em humanos na dose diária terapêutica humana com base na AUC). Os efeitos adversos que foram parciais ou totalmente reversíveis nos órgãos reprodutores masculinos em ratos incluíram a degeneração dos túbulos seminíferos, detritos celulares nos epidídimos, atrofia epitelial na próstata e nas vesículas seminais.

Em estudos não clínicos em ratas e coelhas grávidas o vorasidenibe causou toxicidade embrionária (maior incidência de reabsorções, ossificação retardada, malformações viscerais nos rins e testículos em ratos). Esses efeitos ocorreram em doses que foram maiores em comparação com

pacientes que receberam a dose terapêutica diária. As razões de exposição no NOAEL para desenvolvimento embriofetal em ratas e coelhas foram de 13 a 45 e de 1,7 a 7,8, respectivamente, nos dias de gestação 6 e 17 para ratas e 6 e 19 para coelhas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Ototoxicidade

Em estudos de toxicidade por dose repetida, a administração oral de vorasidenibe a ratos por 28 dias levou a achados de ototoxicidade, incluindo infiltração reversível de neutrófilos no revestimento epitelial da orelha média e da tuba auditiva em doses superiores a 3 mg/kg/dia (mais de 12 vezes a exposição humana com base na AUC na dose máxima recomendada). Achados adicionais em um estudo de ototoxicidade de 28 dias incluíram edema na cavidade timpânica em doses superiores a 30 mg/kg/dia.

- Cardiomiopatia e insuficiência cardíaca

A administração oral de vorasidenibe a macacos por 13 semanas resultou em cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca congestiva secundária em uma dose de 20 mg/kg/dia (105 vezes a exposição humana com base na AUC na dose máxima recomendada).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• **Hepatotoxicidade**

VORANIGO® pode causar elevação das transaminases hepáticas, que pode levar a insuficiência hepática, necrose hepática e hepatite autoimune.

Na população de segurança do estudo INDIGO, 59,3% dos pacientes tratados com VORANIGO® experimentaram aumento da ALT e 45,5% dos pacientes experimentaram aumento da AST. Aumentos de Grau 3 ou 4 na ALT ou AST ocorreram em 9,6% e 4,8% dos pacientes, respectivamente. Entre esses pacientes, 10,2% (17/167) apresentaram elevações simultâneas de ALT ou AST de Grau 3 ou superior. Um total de 37,7% dos pacientes tratados com VORANIGO® teve aumento na gama-glutamil transferase (GGT), dos quais 3% foram Grau 3 ou 4. Aumentos na bilirrubina ocorreram em 5,4% dos pacientes tratados com VORANIGO®, sendo que 0,6% foram Grau 3 ou 4. Ocorreu o aumento da fosfatase alcalina em 9,6% dos pacientes tratados com VORANIGO®, dos quais 1,2% apresentaram aumentos de Grau 3 ou 4.

Dois pacientes apresentaram elevações simultâneas de ALT ou AST acima de 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina total acima de 2 vezes o limite superior do normal; esses eventos foram associados a casos de hepatite autoimune e falência hepática. O tempo mediano para o primeiro aumento de ALT ou AST foi de 57 dias (intervalo: 1 a 451 dias).

Monitorar as enzimas hepáticas, incluindo ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina total, antes do início do VORANIGO®, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e depois mensalmente durante os primeiros 2 anos de tratamento ou conforme indicado clinicamente, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolverem elevações das transaminases. Considerar a monitorização semanal para elevações de ALT ou AST em até 3 vezes o LSN. Suspender, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente o VORANIGO® com base na severidade das alterações das enzimas hepáticas (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 2 semanas, nos primeiros 2 meses de tratamento, e então mensalmente, nos primeiros 2 anos de tratamento e conforme clinicamente indicado, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolverem elevações das transaminases.

- **Intolerância à lactose**

. Atenção: Contém lactose monoidratada abaixo de 0,25 g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

- **Conteúdo de sódio**

Os comprimidos revestidos de 10 mg ou 40 mg contêm menos de 1 mmol de sódio (23 mg).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

- **Toxicidade embriofetal**

Com base em resultados de estudos em animais, VORANIGO® pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de toxicidade embriofetal em animais, a administração oral de vorasidenibe a ratas grávidas causou toxicidade embriofetal 45 vezes superior à exposição clínica no estado estacionário com base na área sob a curva concentração-tempo (AUC) na dose diária terapêutica humana. A administração oral de vorasidenibe a coelhas grávidas durante o período de organogênese resultou em toxicidade embriofetal em doses ≥ 8 vezes a exposição humana com base na AUC na dose máxima recomendada.

Aconselhar as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto. Aconselhar mulheres e homens com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes. Ver tópico a seguir, “Contraceção em homens e mulheres”.

- **Contraceção em homens e mulheres**

Recomenda-se a realização de testes de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com VORANIGO®.

As mulheres com potencial para engravidar e os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com VORANIGO® e durante pelo menos 3 meses após a última dose. O efeito do vorasidenibe no metabolismo e na eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica não foi estudado, porém é possível que o vorasidenibe possa diminuir as concentrações de certos contraceptivos hormonais, tornando-os ineficazes. Assim, devem ser aplicados métodos de barreira como segunda forma de contraceção para evitar a gravidez (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Toxicidade embriofetal e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Gravidez**

Não existem ou são limitados os dados relativos à utilização de vorasidenibe em mulheres grávidas. Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade no desenvolvimento embriofetal (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não se sabe se VORANIGO® pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida.

VORANIGO® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam utilizando contracepção. As mulheres com potencial para engravidar ou os pacientes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados sobre o risco potencial para o feto.

Categoria de risco da gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

• **Lactação**

Desconhece-se se o vorasidenibe e os seus metabólitos são excretados no leite humano. O aleitamento deve ser interrompido durante o tratamento com VORANIGO® e durante pelo menos 2 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

• **Fertilidade**

Não existem dados humanos sobre o efeito do vorasidenibe na fertilidade. Em estudos não clínicos de toxicidade de doses repetidas, foram observados efeitos nos órgãos reprodutores de animais (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). A relevância clínica destes efeitos é desconhecida. Pacientes que planejam conceber devem ser orientados a procurar aconselhamento reprodutivo antes de iniciar o tratamento.

• **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O vorasidenibe não tem influência ou tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Tabela 2: Efeito de outros medicamentos no vorasidenibe:

Inibidores fortes do citocromo P450 (CYP) 1A2	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none">• A coadministração de VORANIGO® com inibidores fortes do CYP1A2 pode aumentar as concentrações plasmáticas de vorasidenibe.• O uso concomitante de VORANIGO® com um potente inibidor da CYP1A2 (fluvoxamina) pode aumentar a C_{max} de vorasidenibe em 5,7 vezes e a exposição em 7,2 vezes*.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none">• Evite a administração concomitante de VORANIGO® com inibidores potentes do CYP1A2 (fluvoxamina).• Considere terapias alternativas que não sejam inibidores fortes do CYP1A2 durante o tratamento com VORANIGO®. Se o uso concomitante de inibidores moderados da CYP1A2 não puder ser evitado, monitorar o aumento de reações adversas e

	ajuste a dosagem conforme recomendado em caso de reações adversas (Ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Inibidores moderados do citocromo P450 (CYP) 1A2	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> • A coadministração de VORANIGO® com inibidores moderados de CYP1A2 pode aumentar as concentrações plasmáticas de vorasidenibe. • Em um estudo <i>in vivo</i> de interação medicamentosa, o uso concomitante de 20 mg de VORANIGO® com um inibidor moderado de CYP1A2 (ciprofloxacino) aumentou o C_{max} plasmático de vorasidenibe em 1,3 vezes e a AUC em 2,5 vezes.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none"> • Evite a coadministração de VORANIGO® com inibidores moderados de CYP1A2 (ciprofloxacino e fenilpropanolamina). • Considere terapias alternativas que não sejam inibidores moderados de CYP1A2 durante o tratamento com VORANIGO®. • Se o uso concomitante de inibidores moderados de CYP1A2 não puder ser evitado, monitore o aumento de reações adversas e ajuste a dosagem conforme recomendado em casos de reações adversas (Ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Indutores moderados do CYP1A2	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> • A coadministração de VORANIGO® com indutores moderados do CYP1A2 (ex. fenitoína, rifampicina e fumar tabaco/cigarro) pode diminuir a C_{max} e a AUC do estado estacionário do vorasidenibe em 30 a 40%*, o que pode diminuir a eficácia do VORANIGO®.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante de VORANIGO® com indutores moderados da CYP1A2 e fumar tabaco. • Considere terapias alternativas que não sejam indutores moderados do CYP1A2 durante o tratamento com VORANIGO®.

*Dados obtidos por simulação farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)

Tabela 3: Efeito de vorasidenibe em outros medicamentos:

Substratos CYP com Índice Terapêutico Estreito	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> • A coadministração de VORANIGO® pode diminuir as concentrações plasmáticas (C_{max} e AUC em 35% a 80%)* e o efeito terapêutico de medicamentos que são substratos do CYP2C19 e CYP3A4 com um índice terapêutico estreito, por exemplo, carbamazepina, ciclosporina, everolimo, fentanil,

	ifosfamida, pimizida, quinidina, sirolimo, tacrolimo, tamoxifeno.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none"> • Evite o uso concomitante de VORANIGO® com substratos do CYP2C19 e CYP3A4 que possuem índice terapêutico estreito. • Considerar terapias alternativas que não sejam substratos da CYP com índice terapêutico estreito durante o tratamento com VORANIGO®.
Substratos Sensíveis de Enzimas CYP sem Índice Terapêutico Estreito	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> • A coadministração de VORANIGO® pode diminuir as concentrações plasmáticas (C_{max} e AUC em 80%)* e o efeito terapêutico de medicamentos que são substratos sensíveis do CYP3A4 sem um índice terapêutico estreito, por exemplo, buspirona, darunavir, ibrutinibe, midazolam, saquinavir, triazolam.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante de VORANIGO® com substratos CYP3A4 sem um índice terapêutico estreito. • Considerar terapias alternativas que não sejam sensíveis a substratos do CYP3A4 durante o tratamento com VORANIGO®.
Contraceptivos hormonais	
Impacto clínico	<ul style="list-style-type: none"> • A coadministração de VORANIGO® pode diminuir as concentrações de contraceptivos hormonais.
Prevenção ou gerenciamento	<ul style="list-style-type: none"> • Considere métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com VORANIGO® e por pelo menos 3 meses após a última dose (ver item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

*Dados obtidos por simulação farmacocinética baseada em fisiologia (PBPK)

Outras interações

• Estudos clínicos

- Efeito dos agentes redutores de ácido gástrico no vorasidenibe

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 50 mg de vorasidenibe com 40 mg de omeprazol em jejum, após administração repetida de omeprazol 40 mg uma vez ao dia por 3 dias, não afetou a AUC plasmática do vorasidenibe e reduziu a C_{max} do vorasidenibe (28%).

- Substrato da UGT1A4

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da lamotrigina após a administração de 50 mg de lamotrigina com doses múltiplas de 50 mg de vorasidenibe.

- Interação com alimentos

Vorasidenibe não deve ser administrado com refeições devido ao efeito na absorção de vorasidenibe (ver itens 3.3 FARMACOCINÉTICA e 8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO).

- Outros estudos de interação clínica

Não foram realizados estudos de interação com produtos químicos, produtos fitoterápicos, testes laboratoriais e outras doenças.

• **Estudos *in vitro* e abordagens baseadas em modelos PBPK (farmacocinética de base fisiológica)**

- Efeito do vorasidenibe nas enzimas CYP

Prevê-se que o vorasidenibe diminua a exposição dos substratos sensíveis do CYP3A4 em aproximadamente 80%, do CYP2C19 em 30 a 35%, do CYP2B6 em aproximadamente 20% e nenhum efeito de indução relevante nos substratos sensíveis do CYP2C8 e do CYP2C9.

• **Sistemas de transporte de fármacos**

- Efeito dos transportadores no vorasidenibe

O vorasidenibe não é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), da proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP) ou dos transportadores hepáticos polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3.

- Efeito do vorasidenibe nos transportadores

Os dados *in vitro* indicam que o vorasidenibe é um inibidor do BCRP. O vorasidenibe não inibe a P-gp e o OATP1B1. Com base em simulações farmacocinéticas, não foi observada diferença clinicamente significativa na farmacocinética da digoxina (substrato da P-gp) ou da rosuvastatina (substrato do BCRP) quando usada concomitantemente com vorasidenibe. Dessa forma, não se espera que vorasidenibe tenha um efeito significativo na farmacocinética de substratos da P-gp ou da BCRP.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VORANIGO® deve ser guardado na sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15 a 30 °C). Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 30 (trinta) meses, a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 60 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Comprimidos revestidos 10 mg: redondos, de cor branca a esbranquiçada, com a inscrição "10" impressa em tinta preta em um dos lados e liso no outro lado.

Comprimidos revestidos 40 mg: brancos a esbranquiçados, oblongos, com a inscrição "40" impressa em tinta preta em um dos lados e liso no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

• **Avaliação recomendada antes de iniciar o tratamento com VORANIGO®**

Antes de iniciar o tratamento com VORANIGO®, avalie a bioquímica do sangue e os exames laboratoriais de função hepática (consulte Monitoramento e modificações de dosagem para

reações adversas nestes itens, item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

- **Seleção de Pacientes**

Antes de iniciar o tratamento com vorasidenibe, os pacientes com astrocitoma ou oligodendroglioma devem ter a confirmação da presença das mutações IDH1 ou IDH2 no tumor utilizando um teste diagnóstico apropriado.

- **Posologia**

Dosagem recomendada de VORANIGO® em adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais:

- Para pacientes com peso mínimo de 40 kg, tomar 40 mg por via oral uma vez ao dia.
 - Para pacientes com peso inferior a 40 kg, tomar 20 mg por via oral uma vez ao dia.
- Administrar VORANIGO® até progressão radiográfica da doença ou toxicidade inaceitável.

- **Modo de administração**

Engula os comprimidos inteiros com água. Não coma alimentos pelo menos 2 horas antes e 1 hora depois de tomar VORANIGO® (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

- **Dose perdida ou atrasada**

Se uma dose for esquecida em menos de 6 horas, tome a dose esquecida o mais rápido possível. Se uma dose for esquecida por mais de 6 horas, pule a dose esquecida e tome a próxima dose no horário habitual.

Se uma dose for vomitada, não se deve tomar outro comprimido para substituí-la. Os comprimidos devem ser tomados normalmente no dia seguinte.

- **Monitorização e modificações de dosagem para reações adversas**

Avaliar o hemograma completo e a análise química do sangue, incluindo os testes de função hepática, antes do início de VORANIGO®, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e depois uma vez por mês durante os 2 primeiros anos, e conforme clinicamente indicado a partir de então. Alguns pacientes podem necessitar de uma monitorização mais frequente e contínua, como os pacientes que desenvolvem elevação das transaminases (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A interrupção ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução de dosagem recomendados são apresentados na Tabela 4 e as modificações de dosagem e o manejo para reações adversas são mostrados na Tabela 5.

Tabela 4: Reduções de dosagem recomendadas para VORANIGO®

Fase da dose de VORANIGO®	Dose e horário	Quantidade e concentração dos comprimidos
<i>Pacientes adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando pelo menos 40 kg</i>		
Dose inicial	40 mg uma vez ao dia	Um comprimido de 40 mg/uma vez ao dia
Primeira redução da dose	20 mg uma vez ao dia	Dois comprimidos de 10 mg/uma vez ao dia
Segunda redução da dose	10 mg uma vez ao dia	Um comprimido de 10 mg/uma vez ao dia
<i>Pacientes adultos e pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e peso inferior a 40 kg</i>		
Dose inicial	20 mg uma vez ao dia	Dois comprimidos de 10 mg/uma vez ao dia
Primeira redução da dose	10 mg uma vez ao dia	Um comprimido de 10 mg/uma vez ao dia
Interrompa permanentemente o uso de VORANIGO® em pacientes que não toleram 10 mg uma vez ao dia.		

Tabela 5: Modificações de dosagem recomendadas e manejo de reações adversas

Reação Adversa	Severidade ^a	Manejo e Modificação de Dosagem
Hepatotoxicidade (Elevação de ALT ou AST) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)	Grau 1 Aumento de ALT ou AST >LSN a 3 x LSN <i>sem</i> bilirrubina total concomitante >2 x LSN	Continuar VORANIGO® na dose atual. Monitorar enzimas hepáticas semanalmente até recuperação 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 monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base. <ul style="list-style-type: none"> Recuperação em ≤ 28 dias, retomar VORANIGO® na mesma dose. Recuperação em > 28 dias, retomar VORANIGO® em dose reduzida (ver Tabela 4). <u>Recorrência:</u> Suspender VORANIGO® e monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base, e retomar VORANIGO® em dose reduzida (ver Tabela 4).
	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 monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base. <ul style="list-style-type: none"> Recuperação em ≤ 28 dias, retomar VORANIGO® em dose reduzida (ver Tabela 4). Se não estiver recuperado em ≤ 28 dias, descontinuar VORANIGO® permanentemente. <u>Recorrência:</u> suspender VORANIGO® permanentemente e monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base.

	Grau 2 ou 3 Qualquer ALT ou AST >3 a 20 x LSN com bilirrubina total concomitante >2 x LSN na ausência de explicação alternativa clara. ^b	Descontinuar VORANIGO® permanentemente e monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base.
	Grau 4 Qualquer ALT ou AST >20 x LSN	Descontinuar VORANIGO® permanentemente e monitorar enzimas hepáticas duas vezes por semana até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base.
Outras reações adversas	Grau 3	<u>Primeira ocorrência:</u> Suspender VORANIGO® até recuperação para ≤ Grau 1 ou linha de base. <ul style="list-style-type: none"> • Retomar VORANIGO® em dose reduzida (ver Tabela 4). <u>Recorrência:</u> descontinuar VORANIGO® permanentemente.
	Grau 4	Descontinuar VORANIGO® permanentemente.

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

^a Reações adversas classificadas pelo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versão 5.0. Grau 1 é leve, Grau 2 é moderado, Grau 3 é severo e Grau 4 é potencialmente fatal.

^b Se for identificada uma etiologia alternativa, considerar a retomada de VORANIGO® com dose reduzida (ver Tabela 4) após a resolução para Grau 1 ou nível de referência.

• Populações especiais

- População pediátrica

A segurança e a eficácia de VORANIGO® em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em populações específicas).

- Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste de dose em pacientes ≥65 anos de idade (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Disfunção renal

Não é recomendado qualquer ajuste da dose inicial para pacientes com disfunção renal (depuração da creatinina [CLcr] >40 mL/min estimada por Cockcroft-Gault). A farmacocinética e a segurança do vorasidenibe não foram estudadas em pacientes com CLcr ≤ 40 mL/min ou disfunção renal que requer diálise. VORANIGO® deve ser utilizado com precaução em pacientes com CLcr ≤40 mL/min ou que necessitem de diálise (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Disfunção hepática

Não é recomendado qualquer ajuste da dose inicial em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada (*Child-Pugh* A ou B). A farmacocinética e a segurança do vorasidenibe não foram estudadas em pacientes com disfunção hepática severa (*Child-Pugh* classe C). VORANIGO® não

deve ser usado em pacientes com disfunção hepática severa pré-existente. (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns no estudo INDIGO (AG881-C-004), incluindo alterações laboratoriais, foram aumento da ALT (59,3%), aumento da AST (45,5%), aumento da gama-glutamil transferase (GGT) (37,7%), fadiga (36,5%) e diarreia (24,6%). As reações adversas e anormalidades laboratoriais reportadas no estudo INDIGO são mostradas na Tabela 6 e 7, respectivamente.

As reações adversas de grau 3 ou 4 mais comuns foram aumento da ALT (9,6%), aumento da AST (4,8%) e aumento da GGT (3,0%).

Foram notificadas reações adversas graves em 1 de 167 pacientes (0,6%) que receberam VORANIGO®. A reação adversa grave mais comum foi o aumento da ALT (0,6%).

A descontinuação permanente de VORANIGO® foi notificada em 5 de 167 pacientes (3,0%). A reação adversa de grau 3 ou 4 mais comum que levou à descontinuação permanente foi o aumento da ALT (3,0%).

As interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 31 de 167 pacientes (19,2%) tratados com VORANIGO®. As reações adversas mais comuns que exigiram a interrupção da dose foram aumento da ALT (14,4%) e aumento da AST (6,0%).

As reduções de dose de VORANIGO® devido à reação adversa ocorreram em 16 de 167 pacientes (9,6%). A reação adversa mais comum que exigiu a redução da dose foi o aumento da ALT (7,8%).

Lista Tabulada de Reações Adversas

As reações adversas notificadas em pacientes tratados com vorasidenibe no ensaio INDIGO (Estudo AG881-C-004) estão listadas abaixo na Tabela 6 por classe de sistemas e órgãos da MedDRA e por frequência.

As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações Adversas a Medicamentos Relatadas em Pacientes Tratados com vorasidenibe no Estudo INDIGO (Estudo AG881-C-004) (N=167)

Classe de sistemas e órgãos	Frequência	Reação adversa
Distúrbios do sistema hematotógico e linfático	Muito comum	Contagem de plaquetas reduzida ^a
distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Dor abdominal ^b
		Diarreia ^c
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	ALT aumentada ^a
		AST aumentada ^a
		GGT aumentada ^a
	Comum	Fosfatase alcalina aumentada ^a

Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Hiperglicemia
		Diminuição do apetite
		Hipofosfatemia ^c
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Muito comum	Fadiga ^d

Abreviações: ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama-Glutamil Transferase;

^a Anormalidade laboratorial é definida como nova ou agravada em pelo menos um grau em relação ao valor basal, ou se o valor basal é desconhecido.

^b O termo agrupado inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal, dor abdominal inferior, desconforto epigástrico e sensibilidade abdominal.

^c O termo agrupado inclui diarreia, fezes amolecidas e evacuações frequentes.

^d O termo agrupado inclui hipofosfatemia e diminuição do fósforo no sangue

^e O termo agrupado inclui fadiga e astenia.

Tabela 7: Alterações laboratoriais que pioraram em relação à linha de base com $\geq 2\%$ de diferença entre os braços vorasidenibe e placebo em pacientes com glioma de grau 2 com mutação em IDH1/2 que receberam VORANIGO® no Estudo INDIGO

Parâmetro	vorasidenibe N=167		placebo N=163	
	Qualquer grau ^a (% ^b)	Grau 3-4 ^a (% ^b)	Qualquer grau ^a (% ^b)	Grau 3-4 ^a (% ^b)
Bioquímico				
Aumento de ALT	59,3	9,6	25	0
Aumento de AST	45,5	4,8	20	0
Aumento de GGT	37,7	3	10	1,8
Aumento de potássio	23	0,6	20	0
Redução de glicose	22	2,4	25	0,6
Aumento de creatinina	11	0,6	6,7	0
Aumento de fosfatase alcalina	10	1,2	6,7	0,6
Redução de cálcio	10	0	6,7	0
Aumento de cálcio	5,4	0	1,8	0
Hematológico				
Redução de neutrófilos	14	2,4	12	1,8
Aumento de hemoglobina	13	0	3,1	0
Redução de plaquetas	12	0	4,3	0
Redução de linfócitos	11	1,8	8	0,6

Abreviações: ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama-Glutamil Transferase;

^a Com base no NCI CTCAE v5.0.

^b O denominador usado para calcular os percentuais é N, o número de sujeitos no conjunto de Análise de Segurança dentro de cada grupo de tratamento.

Reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização

A seguinte lista de reações adversas foi reportada a partir da experiência pós-comercialização com o VORANIGO®. Estas reações são derivadas de fontes que incluem relatos espontâneos e programas de

uso compassivo, para os quais nem sempre é possível estabelecer de forma confiável a frequência ou uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios hepatobiliares: aumento da bilirrubina sanguínea, lesão hepática induzida por fármaco, hepatite autoimune, necrose hepática e hepatite aguda (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Em caso de superdosagem, é provável que a toxicidade se manifeste como uma exacerbação das reações adversas associadas ao vorasidenibe (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Conduta médica

Os pacientes devem ser monitorados de perto e receber cuidados de suporte adequados (ver itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Não existe um antídoto específico para a superdosagem de vorasidenibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0093

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por:

Rottendorf Pharma Gmbh
Ennigerloh, Alemanha

Registrado e Importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113
Rio de Janeiro - RJ
C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)

0800 - 703 - 3431



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/08/2025	1026398/25-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/01/2024	0037192/24-1	12248 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento completo	11/08/2025	<u>VPS/ VP:</u> Todos - Inclusão inicial	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
19/11/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/11/2025	NA	NA	19/11/2025	<u>VP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Item 4: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • Item 8: QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>VPS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Item 2: Resultados de eficácia. • Item 3: Características farmacológicas. • Item 3.4: Segurança não- 	VP/VPS	10 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente e	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							clínica (mutagenicidade) <ul style="list-style-type: none"> • Item 5: Advertências e precauções. • Item 9: Reações adversas. • Item 10: Superdose. 		