

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vijoice 50 mg potahované tablety
Vijoice 125 mg potahované tablety
Vijoice 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vijoice 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg alpelisibu.

Vijoice 125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg alpelisibu.

Vijoice 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg alpelisibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Vijoice 50 mg potahované tablety

Světle žlutá, kulatá, oblá potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým označením „C7” na jedné straně a „NVR” na druhé straně. Přibližný průměr: 7 mm.

Vijoice 125 mg potahované tablety

Tmavě žlutá, oválná, oblá potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým označením „Y7” na jedné straně a „NVR” na druhé straně. Přibližná velikost: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg potahované tablety

Bledě žlutá, oválná, oblá potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyraženým označením „CL7” na jedné straně a „NVR” na druhé straně. Přibližná velikost: 16 mm x 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vijoice je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let se závažnými nebo život ohrožujícími projevy onemocnění ze spektra nadměrného růstu souvisejícího s mutací genu *PIK3CA* (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS), kteří vyžadují systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Vijoice má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou PROS.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka u dospělých pacientů je 250 mg užívaných jednou denně. Léčba má být ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění, zhoršení příznaků souvisejících s PROS, nebo nepřijatelné toxicitě, jak posoudí ošetřující lékař.

Pediatrická populace (2 až méně než 18 let)

Doporučená zahajovací dávka u pediatrických pacientů je 50 mg užívaných jednou denně. Léčba má být ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění, zhoršení příznaků souvisejících s PROS, nebo nepřijatelné toxicitě, jak posoudí ošetřující lékař.

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 6 let má být po 24 týdnech léčby dávkou 50 mg jednou denně zváženo zvýšení dávky na 125 mg jednou denně pro optimalizaci odpovědi (klinické/radiologické). Když pediatrický pacient dosáhne věku 18 let, má být zváženo postupné zvýšení dávky na 250 mg. Doporučené zvýšení dávek podle věkové skupiny je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučené dávky pro pediatrickou populaci (ve věku od 2 do < 18 let)

Věk pacienta (roky)	Počáteční dávka	Zvýšená dávka
2 až < 6	50 mg jednou denně	Neuplatňuje se
6 až < 18	50 mg jednou denně	125 mg jednou denně

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého užití. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se užije dávka v obvyklém čase.

Zvracení

Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu.

Úpravy dávkování

Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení léčby, snížení dávky a/nebo ukončení léčby přípravkem Vijoice.

Doporučené snižování dávek přípravku Vijoice z důvodu nežádoucích účinků u dospělých a pediatrické populace je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2 Doporučené snížení dávky přípravku Vijoice při nežádoucích účincích u dospělých a pediatrických pacientů

Akce	Dávka přípravku Vijoice před snížením dávky	Snížená dávka přípravku Vijoice
Dospělí pacienti		
První snížení dávky	250 mg jednou denně	125 mg jednou denně
Druhé snížení dávky	125 mg jednou denně	50 mg jednou denně
Pediatrická populace		
Snížení dávky	125 mg jednou denně	50 mg jednou denně
	50 mg jednou denně	Neuplatňuje se

Podávání přípravku Vijoice má být přerušeno u dospělých nebo pediatrických pacientů, kteří netolerují dávku 50 mg jednou denně.

Tabulky 3 až 6 shrnují doporučení pro přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vijoice z důvodu zvládnutí specifických nežádoucích účinků. Klinické posouzení ošetřujícího lékaře, včetně zhodnocení laboratorních výsledků, pokud je to považované za nutné, má být použito k nastavení léčebného plánu pro každého pacienta na základě individuálního vyhodnocení přínosů/rizik.

Hyperglykemie

Vždy je třeba zvážit konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie, a konzultace se doporučuje u pacientů s prediabetem nebo u pacientů s hladinou glukózy na lačno (FG; *fasting glucose*) > 250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l, s indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 nebo u pacientů ve věku ≥ 75 let.

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus má vždy proběhnout konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.

Tabulka 3 Úprava dávky a postup pro zvládnutí hyperglykemie

Hodnoty FG ¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Úprava dávky a léčba mají být založeny pouze na hladině FG (v plazmě/krvi).	
Stupeň 1 > ULN*-160 mg/dl nebo > ULN-8,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky ² .
Stupeň 2 > 160-250 mg/dl nebo > 8,9-13,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky ² . Dospělí pacienti: - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě^{2,3}, snižte dávku přípravku Vijoice o jednu úroveň a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FG. Pediatrickí pacienti: - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě^{2,3}, přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté znovu zahajte užívání přípravku Vijoice v dávce 50 mg a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FG.

Stupeň 3 > 250-500 mg/dl nebo > 13,9-27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky² a podle klinické potřeby zvažte přidání dalšího antidiabetika, např. inzulin³ na 1-2 dny, dokud se hyperglykemie neupraví. Zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu (např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy). Dospělí pacienti: • Pokud hodnoty FG klesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, obnovte podávání přípravku Vijoice v dávce o úroveň nižší. • Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, doporučuje se konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie. • Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné antidiabetické léčbě^{2,3}, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. Pediatrickí pacienti: • Pokud hodnoty FG klesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, obnovte podávání přípravku Vijoice v dávce 50 mg. • Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, doporučuje se konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie, aby se rozhodlo, jestli má být léčba přípravkem Vijoice znovu zahájena nebo trvale ukončena. • Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní po vhodné antidiabetické léčbě^{2,3}, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. • Pokud se hyperglykemie znovu vrátí na stupeň ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vijoice.
Stupeň 4 > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu antidiabetiky^{2,3} (zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu [např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy]), znovu zkontrolujte hodnoty FG během 24 hodin a dále dle klinické potřeby. • Pokud hodnota FG klesne pod ≤ 500 mg/dl nebo $\leq 27,8$ mmol/l, dodržujte doporučení specifická pro stupeň 3. • Pokud se po 24 hodinách potvrdí hodnota FG > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice.
*ULN: horní hranice normálních hodnot ¹ Hladiny glukózy nalačno (FG) odpovídají klasifikaci hyperglykemie dle CTCAE verze 4.03 CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). ² Má být zahájena léčba vhodnými antidiabetiky, jako jsou metformin u pacientů ve věku ≥ 10 let nebo inhibitory SGLT2 nebo inzulinové senzitizerý (jako jsou thiazolidindiony nebo inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4) u dospělých pacientů, a posouzena doporučení ohledně dávkování a titrace dávky uvedená v příslušných informacích o přípravku spolu s místními doporučenými postupy pro léčbu onemocnění diabetes mellitus. ³ Jak bylo doporučeno v programu použití ze soucitu (<i>compassionate use program</i>), inzulin může být používán po dobu 1-2 dní, dokud hyperglykemie nevymizí. Nicméně ve většině případů hyperglykemie vyvolané alpelisibem toto nebude nutné, vzhledem ke krátkému biologickému poločasu alpelisibu a předpokladu, že se hladiny glukózy po přerušení léčby přípravkem Vijoice normalizují.	

Vyrážka

Při zahájení léčby přípravkem Vijoice je možné zvážit profylaktické podání perorálního antihistaminika. Kromě toho se antihistaminika doporučují ke zvládnutí příznaků vyrážky.

Při prvních známkách vyrážky má být zahájena léčba topickými kortikosteroidy, a pokud je vyrážka středně závažná až závažná, má být zváženo podání systémových kortikosteroidů. Na základě závažnosti vyrážky může být nutné přerušení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vioice, jak je popsáno v tabulce 4. Pokud je diagnóza určena jako závažná kožní nežádoucí reakce (SCAR), má být léčba přípravkem Vioice trvale ukončena (viz bod 4.4).

Tabulka 4 Úprava dávky a postup pro zvládání vyrážky

Stupeň¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty²
Všechny stupně	Vždy je třeba zvážit konzultaci s dermatologem.
Stupeň 1 (< 10 % BSA* s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Vioice. Zahajte léčbu topickými kortikosteroidy. Zvažte přidání perorálních antihistaminik ke zvládnutí příznaků. Pokud se vyrážka při vhodné léčbě do 28 dnů nezlepší, přidejte nízkou dávku systémových kortikosteroidů.
Stupeň 2 (10-30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Vioice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu topickými kortikosteroidy a perorálními antihistaminiky. Zvažte léčbu nízkými dávkami systémových kortikosteroidů. Pokud se vyrážka do 10 dnů zlepší na stupeň ≤ 1, mohou být systémové kortikosteroidy vysazeny.
Stupeň 3 (např. závažná vyrážka, která neodpovídá na léčbu) (> 30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Přerušete léčbu přípravkem Vioice a zahajte nebo zintenzivněte léčbu topickými/systémovými kortikosteroidy a antihistaminiky. Dospělí pacienti: - Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti: - Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, buď obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg a pokračujte s léčbou perorálními antihistaminiky nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice. - Trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice, pokud: - Antihistaminika byla užívána v době nástupu vyrážky a jejich dávka nemůže být zvýšena - Vyrážka se znovu objeví ve stupni ≥ 3
Stupeň 4 (např. závažné bulózní, puchýřovité nebo exfoliační postižení kůže) (jakékoli % BSA spojené s rozsáhlou superinfekcí, s indikovanými intravenózními antibiotiky, život ohrožující následky)	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice.
*BSA: plocha povrchu těla (<i>body surface area</i>)	
¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0.	
² Antihistaminika podávaná před nástupem vyrážky mohou snižovat incidenci a závažnost vyrážky.	

Prŕjem nebo kolitida

U pediatrických pacientů má být zvážena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou gastrointestinálních onemocnění.

Tabulka 5 Úprava dávky a postup pro zvládání průjmu a kolitidy

Stupeň ¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Stupeň 1	Není nutná úprava dávky přípravku Vioice. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby.
Stupeň 2	Přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vioice ve stejné dávce. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Dospělí pacienti²: • Při opakovaném stupni ≥ 2, přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti²: • Při opakovaném stupni ≥ 2, přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg.
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Dospělí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, znovu zahajte léčbu přípravkem Vioice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, znovu zahajte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice. • Při opakovaném stupni ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vioice.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice ³ .
¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0. ² U kolitidy stupně 2 a 3 zvažte další léčbu, jako jsou steroidy. ³ U průjmu stupně 3 a 4 mají být pacienti léčeni podle místních standardů péče, včetně sledování hodnot elektrolytů, podávání antiemetik a antidiarik a/nebo doplňování tekutin a elektrolytů dle klinické potřeby.	

Tabulka 6 Úprava dávky a zvládání dalších toxicit (kromě hyperglykemie, vyrážky a průjmu nebo kolitidy)

Stupeň ¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná úprava dávky přípravku Vioice. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby ^{2,3,4,5} .
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 . Dospělí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti^{4,5}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice. • Pokud se opakovaně objeví nežádoucí účinky stupně ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vioice. • Zvažte konzultaci s kvalifikovaným lékařem se specifickou odborností v oblasti příslušného nežádoucího účinku.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice.
¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0 ² Při zvýšené hladině sérového bilirubinu stupně 2 u dospělých pacientů přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 . Pokud dojde ke zlepšení během ≤ 14 dní, obnovte léčbu ve stejné dávce. Pokud dojde ke zlepšení za > 14 dní, obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce o úroveň nižší. ³ Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3 u dospělých pacientů přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 a poté obnovte léčbu v dávce o úroveň nižší. Je povoleno pouze jedno snížení dávky. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice. ⁴ Při zvýšené hladině sérového bilirubinu stupně 2 u pediatrických pacientů přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 . Pokud dojde ke zlepšení během ≤ 14 dní, obnovte léčbu ve stejné dávce. Pokud dojde ke zlepšení za > 14 dní, obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg (u pacientů léčených dávkou 125 mg nebo 50 mg). ⁵ Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3 u pediatrických pacientů přerušete léčbu přípravkem Vioice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 a obnovte léčbu přípravkem Vioice v dávce 50 mg. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem Vioice.	

Zvláštní populace*Starší pacienti*

U pacientů ve věku od 65 let není úprava dávky vyžadována (viz bod 5.2). U této populace je nutná opatrnost, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Porucha funkce jater

Na základě studie hodnotící poruchu funkce jater u dospělých pacientů s normální nebo poruchou funkce jater není u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída A, B nebo C podle Childa a Pugh) nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické (PK) analýzy u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou ($\text{eGFR } 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{Cl}_{\text{cr}} 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min}$) nebo středně těžkou ($\text{eGFR } 30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je třeba postupovat s opatrností, protože u této populace nejsou žádné zkušenosti s léčbou alpelisibem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vioice u dětí ve věku < 2 roky nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vijoice je určen k perorálnímu podání. Má se užívat ihned po jídle, každý den přibližně ve stejnou dobu (viz bod 5.2).

Tablety se mají polykat vcelku (před spolknutím se nesmějí kousat ani dělit) nebo podávat jako perorální suspence u pacientů, kteří nemohou polykat tablety (viz bod 6.6).

Tablety přípravku Vijoice, které jsou při otevření blistru rozlomené, prasklé nebo jiným způsobem poškozené, se nemají užívat.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat, může být přípravek Vijoice podáván výživovou sondou. Potahované tablety mají být připraveny do formy suspenze a podávány silikonovou nebo polyuretanovou nazogastrickou sondou o průměru 5-12 Fr případně silikonovou gastrickou sondou o průměru 12-24 Fr (viz bod 6.6).

Alternativní léková forma

Přípravek Vijoice je dostupný také jako granule v sáčku o síle 50 mg. Přípravek Vijoice ve formě granulí se má použít pouze pro dávku 50 mg, nemá se používat více sáčků nebo jen část sáčku granulí. Viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Vijoice 50 mg granule v sáčku.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce)

U pacientů léčených přípravkem Vijoice byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému), projevující se, mimo jiné, dušností, zrudnutím, vyrážkou, horečkou nebo tachykardií (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Vijoice má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ihned má být zahájena vhodná léčba.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), erythema multiforme (EM), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), se vyskytly u dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci a mohou se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vijoice.

Léčba nemá být zahájena u pacientů, kteří mají SCARs v anamnéze.

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích SCAR (např. prodromální příznaky jako jsou horečka, příznaky podobné chřipce, slizniční léze nebo progresivní kožní vyrážka). Pokud se objeví známky nebo příznaky SCAR, léčba přípravkem Vijoice má být přerušena, dokud není stanovena etiologie reakce. Doporučuje se konzultace s dermatologem.

Pokud je potvrzena SCAR, má být léčba přípravkem Vijoice trvale ukončena. Léčba přípravkem Vijoice nemá být znovu zahájena u pacientů, u kterých se dříve vyskytly SCAR. Pokud není potvrzena SCAR, může léčba přípravkem Vijoice vyžadovat úpravu dávky, podání lokálních nebo systémových kortikosteroidů nebo léčbu perorálními antihistaminiky, jak je popsáno v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů léčených přípravkem Vioice se objevila závažná hyperglykemie, v některých případech spojená s hyperglykemickým hyperosmolárním neketotickým syndromem (HHNKS) (viz bod 4.8). U pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci se vyskytly fatální případy ketoacidózy.

Výchozí diabetický a prediabetický stav, výchozí BMI ≥ 30 a výchozí věk ≥ 75 let byly identifikovány jako rizikové faktory hyperglykemie u pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci.

Vzhledem k tomu, že nástup hyperglykemie může být po zahájení léčby velmi rychlý, doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů, a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů, časté vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), dle klinické potřeby. Specifický plán pro sledování FG je popsán v tabulce 6.

Všichni pacienti mají být poučeni o změnách životního stylu, které pomohou snížit riziko hyperglykemie (např. dietní omezení a fyzická aktivita).

Tabulka 7 Plán pro sledování FG

	Doporučený plán pro sledování FG* a hladiny HbA1c u všech pacientů léčených přípravkem Vioice	Doporučený plán pro sledování FG a hladiny HbA1c u pacientů s onemocněním diabetes mellitus, prediabetem nebo s BMI ≥ 30 nebo ve věku ≥ 75 let léčených přípravkem Vioice
Vyšetření při screeningu, před zahájením léčby přípravkem Vioice	Proveďte test na hladinu FG, HbA1c a optimalizujte pacientovu hladinu glukózy v krvi (viz tabulka 3).	
Po zahájení léčby přípravkem Vioice	Sledujte hladiny FG alespoň jednou týdně během prvních 2 týdnů, poté alespoň jednou za 4 týdny, podle klinické potřeby a pokynů zdravotnického pracovníka ¹ .	Sledujte FG častěji během prvních dvou týdnů. Poté pokračujte ve sledování FG tak často, jak je třeba ke zvládnutí hyperglykemie podle pokynů zdravotnického pracovníka ¹ .
	Hladiny HbA1c mají být sledovány každé 3 měsíce, jak je klinicky indikováno.	
Pokud se hyperglykemie objeví po zahájení léčby přípravkem Vioice	Sledujte hladiny FG pravidelně, dle místních standardů péče, a alespoň do doby, kdy hladiny FG nedosáhnou normálních hodnot.	
	Během léčby antidiabetiky pokračujte ve sledování hladiny FG alespoň jednou týdně po dobu 8 týdnů a dále jednou za 2 týdny. Hladiny FG je třeba sledovat na základě pokynů lékaře se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.	
*FG: Hladiny glukózy nalačno		
¹ Veškeré sledování hladiny glukózy v krvi má být prováděno dle rozhodnutí lékaře, jak je klinicky indikováno.		

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích hyperglykemie (např. nadměrná žízeň, častější močení nebo močení většího množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu spojená s úbytkem tělesné hmotnosti).

Bezpečnost přípravku Vioice u pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 1 a nedostatečně kompenzovaným onemocněním diabetes mellitus typu 2 nebyla stanovena. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus v anamnéze mohou vyžadovat intenzivnější antidiabetickou léčbu a mají být pečlivě sledováni.

Na základě závažnosti hyperglykemie může být nutné přerušení léčby přípravkem Vioice, snížení dávky nebo ukončení léčby, jak je popsáno v tabulce 3 (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida, včetně závažných případů pneumonitidy/akutního intersticiálního plicního procesu se objevila u dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci a může se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vioice. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Vioice ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U pacientů s nespecifickými respiračními známkami a příznaky jako je hypoxie, kašel, dušnost nebo intersticiální infiltráty při radiologickém vyšetření, a u nichž byly vhodnými vyšetřeními vyloučeny infekční, nádorové nebo jiné příčiny, se má uvažovat o diagnóze neinfekční pneumonitidy. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Vioice trvale ukončena.

Průjem nebo kolitida

Těžké průjmy a jejich klinické následky, jako je dehydratace a akutní poškození ledvin, a kolitida se objevily u dospělých pacientů během léčby alpelisibem v onkologické indikaci a mohou se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vioice.

Pacienti mají být sledováni kvůli průjmu a dalším příznakům kolitidy jako je bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici. Dle závažnosti průjmu nebo kolitidy může být nutné přerušit léčbu přípravkem Vioice, snížit dávku nebo ukončit léčbu, jak je popsáno v tabulce 5 (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, aby zahájili léčbu průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Vioice vyskytne průjem nebo další příznaky kolitidy. U pacientů s kolitidou může být vyžadována další léčba, jako enterosolventní a/nebo systémové steroidy.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby alpelisibem a alespoň 1 týden po ukončení léčby alpelisibem používat účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že v současné době není známo, zda alpelisib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, mají ženy užívající hormonální antikoncepci používat zároveň bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby alpelisibem a alespoň 1 týden po ukončení léčby alpelisibem při pohlavním styku používat kondom (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Dlouhodobé účinky přípravku Vioice na růst a vývoj u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s PROS nejsou k dispozici.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Alpelisib je substrát BCRP *in vitro*. BCRP se podílí na hepatobiliárním exportu a intestinální sekreci alpelisibu, proto inhibice BCRP v játrech a ve střevě během eliminace může vést ke zvýšení systémové expozice alpelisibu. Z toho důvodu se při současném podávání inhibitoru BCRP (např. ciklosporin) doporučuje opatrnost a sledování toxicity.

Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Látky snižující sekreci žaludeční kyseliny

Současné podání antagonisty H₂ receptoru ranitidinu v kombinaci s jednotlivou perorální dávkou 300 mg alpelisibu doporučenou v onkologické indikaci lehce snížilo biologickou dostupnost alpelisibu a snížilo celkovou expozici alpelisibu. Přítomnost nízkotučného nízkokalorického jídla (LFLC) společně s ranitidinem vedla k průměrnému snížení AUC_{inf} o 21 % a C_{max} o 36 %. V nepřítomnosti jídla byl účinek ještě výraznější s 30% poklesem AUC_{inf} a 51% poklesem C_{max} v přítomnosti ranitidinu v porovnání se stavem na lačno bez současného podání ranitidinu. Populační PK analýza neprokázala významný efekt současného podání látek snižujících sekreci žaludeční kyseliny, včetně inhibitorů protonové pumpy, antagonistů H₂ receptoru a antacid, na farmakokinetiku alpelisibu. Proto lze alpelisib užívat společně s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle (viz bod 4.2).

Induktory CYP3A4

Podávání rifampicinu (silný induktor CYP3A4) v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dnů, následované současným podáváním jednorázové perorální dávky 300 mg alpelisibu 8. den, vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu o 38 % a AUC o 57 % u zdravých dospělých jedinců (n=25). Souběžné podávání rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně po dobu 15 dnů s alpelisibem v dávce 300 mg jednou denně od 8. do 15. dne vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu v ustáleném stavu o 59 % a AUC o 74 %.

Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4 vede ke snížení AUC alpelisibu, což může snížit účinnost alpelisibu. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání alpelisibu se silnými induktory CYP3A4 (např. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) a je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4.

Léčivé přípravky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být změněny alpelisibem

Substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6

Při současném podávání alpelisibu se substráty CYP3A4 (např. everolimus, midazolam), substráty CYP2C8 (např. repaglinid), substráty CYP2C9 (např. warfarin) nebo substráty CYP2C19 (např. omeprazol) není nutná úprava dávky. U substrátů CYP2B6 (např. bupropion) nebyly při současném podávání s alpelisibem pozorovány žádné relevantní změny v expozici, nicméně vzhledem k omezeným údajům je třeba výsledky posuzovat s opatrností (viz bod 5.2).

Studie lékových interakcí, ve které byl souběžně podáván alpelisib s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4, potvrdila, že nedochází k žádným významným PK interakcím (snížení AUC o 11,2 %) mezi alpelisibem a substráty CYP3A4. Nebyla pozorována žádná změna v expozici everolimu v rozmezí dávek alpelisibu od 250 do 300 mg.

U zdravých jedinců zvýšilo současné podávání substrátu CYP2C9 (S-warfarin) s alpelisibem expozici S-warfarinu v průměru o 34 % pro AUC_{inf} a o 19 % pro C_{max}, v porovnání s podáváním samotného S-warfarinu, což ukazuje, že alpelisib je slabý inhibitor CYP2C9.

Látky, které jsou substráty transportérů

Na základě hodnocení *in vitro* má alpelisib (a/nebo jeho metabolit BZG791) potenciál inhibovat aktivitu transportérů OAT3 a střevních BCRP a P-gp. Alpelisib má být užíván s opatrností v kombinaci s citlivými substráty těchto transportérů, které vykazují úzký terapeutický index, protože alpelisib může zvýšit systémovou expozici těchto substrátů.

Hormonální antikoncepce

Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící potenciál lékových interakcí mezi alpelisibem a hormonální antikoncepcí.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s nádorovým onemocněním (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že v současné době není známo, zda alpelisib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, mají ženy užívající hormonální antikoncepci používat zároveň bariérovou metodu antikoncepce.

Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné, mohou být těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Vioice a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom.

Těhotenství

Údaje o podávání alpelisibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Mechanismus účinku alpelisibu však naznačuje riziko vrozené malformace. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Vioice lze v těhotenství podávat, pouze pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu alpelisibem.

U žen v reprodukčním věku má být před zahájením léčby přípravkem Vioice proveden těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda se alpelisib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Vioice nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků alpelisibu na fertilitu. Na základě studií toxicity po opakovaném podání a studií fertility u zvířat může alpelisib poškodit fertilitu mužů a žen v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vioice má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci byly hlášeny únava a rozmazané vidění a tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i u pacientů léčených přípravkem Vioice. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní při řízení nebo obsluze strojů, pokud během léčby pocítí příznaky únavy nebo rozmazané vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u dospělých pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace byly hyperglykemie (27,8 %), průjem (27,8 %), bolest hlavy (22,2 %), stomatitida (16,7 %), alopecie (16,7 %), dermatitida (16,7 %), suchá kůže (16,7 %) a nauzea (11,1 %). Nežádoucími účinky stupně 3-4 byly snížená hladina fosfátů v krvi (11,1 %), dehydratace (5,6 %), zvýšení kreatininu v krvi (5,6 %) a zvýšená hladina glukózy (5,6 %). Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly dehydratace (5,6 %) a hyperglykemie (5,6 %). Nežádoucí účinek alopecie (všechny stupně) vedl ke snížení dávky (5,6 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k přerušení léčby byly zvracení (5,6 %), nauzea (5,6 %), suchost sliznic (5,6 %) a bolest hlavy (5,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u pediatrických pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace byly stomatitida (23,1 %) a průjem (12,8 %). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 3-4. Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly zvracení (2,6 %) a dehydratace (2,6 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k přerušení léčby byly zvracení (2,6 %) a dehydratace (2,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u pediatrických pacientů zařazených v intervenční klinické studii fáze II byly bolest břicha (33,7 %), bolest hlavy (30,3 %), průjem (28,1 %) a zvracení (24,7 %). Nežádoucími účinky stupně 3-4 byly zvýšení lipázy (3,4 %), snížení chuti k jídlu (1,1 %) a průjem (1,1 %). Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly průjem (1,1 %), bolest hlavy (1,1 %) a vyrážka (1,1 %). U 9,0 % pacientů došlo k přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vyžadovaly přerušení léčby, byly zvracení (2,2 %), vyrážka (2,2 %) a průjem (2,2 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k trvalému ukončení léčby byly alopecie (2,2 %) a snížení chuti k jídlu (1,1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků je založen na údajích z retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace u 18 dospělých a 39 pediatrických pacientů, kteří byli léčeni alpelisibem v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*) s počáteční dávkou 250 mg u dospělých a 50 mg u pediatrických pacientů. Medián trvání expozice byl 42 měsíců (rozmezí: 3,4 až 74,8 měsíců). Seznam nežádoucích účinků je založen také na údajích z intervenční klinické studie fáze II u 89 pediatrických pacientů (včetně 82 pacientů ve věku 6 až < 18 let a 7 pacientů ve věku 2 až < 6 let), kteří byli léčeni alpelisibem s počáteční dávkou 50 mg, a mediánem trvání expozice přibližně 30 měsíců. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů seřazeny podle četnosti, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí klesající závažnosti. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četnosti dle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 8 Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Vijoice

Nežádoucí účinky	Retrospektivní poolované údaje z EPIK-P1 a EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Kategorie nejvyšší četnosti u dospělých a pediatrických pacientů
	Dospělí pacienti n=18	Pediatrická populace n=39	Pediatrická populace n=89	
	Všechny stupně n (%)	Všechny stupně n (%)	Všechny stupně n (%)	
Poruchy imunitního systému				
Hypersenzitivita [#]	-	-	-	Časté
Poruchy metabolismu a výživy				
Hyperglykemie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Velmi časté
Snížená chuť k jídlu	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Velmi časté
Dehydratace	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Velmi časté
Zvracení	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Velmi časté
Stomatitida	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Velmi časté
Nauzea	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Velmi časté
Bolest břicha	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Vyrážka ³	-	-	10 (11,2)	Velmi časté
Dermatitida ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Velmi časté
Suchá kůže	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Velmi časté
Alopecie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Velmi časté
Akné ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Časté
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Suchost sliznic ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Časté
Vyšetření⁷				
Snížení fosfátů v krvi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Velmi časté
Snížení vápníku v krvi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Velmi časté
Zvýšení kreatininu v krvi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Velmi časté
Zvýšení glykovaného hemoglobinu ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Velmi časté
Zvýšení glukózy	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Velmi časté
Zvýšení lipázy ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Velmi časté

Klasifikace dle CTCAE verze 4.03.

¹ Údaje z EPIK-P2 se vztahují k období léčby alpelisibem zahrnující pediatrické pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku alpelisibu, včetně pacientů, kteří přešli na léčbu alpelisibem po 16týdenním placebem kontrolovaném období.

² Hyperglykemie: zahrnuje hyperglykémii, zvýšení glykovaného hemoglobinu a zvýšení glukózy v krvi.

³ Vyrážka: zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a papulózní vyrážku. Vyrážka byla hlášena u 13,8 % dospělých pacientů léčených nedoporučenou dávkou 125 mg alpelisibu ve studii EPIK-P2.

⁴ Dermatitis: zahrnuje dermatitidu, polékový kožní výsev a ekzém.

⁵ Akné: zahrnuje akné a akneiformní dermatitidu.

⁶ Suchost sliznic: zahrnuje suchost v ústech a vulvovaginální suchost.

⁷ Četnosti laboratorních parametrů odrážejí podíl pacientů, u kterých se vyskytly nejhorší laboratorní hodnoty od zahájení léčby.

⁸ Pro tento parametr byly použity hodnoty korigované vápníkem.

⁹ Není dostupná klasifikace dle CTCAE.

¹⁰ Zvýšení lipázy byla hlášena u 23,8 % dospělých pacientů léčených nedoporučenou dávkou 125 mg alpelisibu ve studii EPIK-P2.

* Čtyřicet pacientů ve studii EPIK-P3 pokračovalo v léčbě alpelisibem v prospektivním období. Další bezpečnostní údaje z tříleté analýzy prospektivního období studie EPIK-P3, s dodatečným mediánem doby expozice 39,1 měsíce (rozmezí: 17-42 měsíců) neprokázaly další nežádoucí účinky nebo klinicky relevantní laboratorní abnormality.

Nežádoucí účinky hlášené mimo hodnocenou bezpečnostní populaci studií EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Kategorie četnosti je odhadnuta ze studie EPIK-P2 podle pokynů SmPC 2009 bod 4.8, *Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení*.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

U pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace, kteří měli alespoň jednu epizodu průjmu (10/57), byl medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně 61,3 týdnů (rozmezí: 3,3 až 123,1 týdnů) u dospělých a 12,4 týdnů (rozmezí: 2,4 až 133,4 týdnů) u pediatrických pacientů. Průjem stupně 2 (nejvyšší stupeň) byl hlášen u 2,6 % pediatrických pacientů. U 11,1 % dospělých pacientů byly ke zvládnutí příznaků průjmu použity přípravky k léčbě průjmu (viz bod 4.2).

U pediatrických pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, kteří měli alespoň jednu epizodu průjmu (25/89), byl medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně 14,1 týdnů (rozmezí: 0,1 až 71,1 týdnů). Průjem stupně 2 byl hlášen u 3,4 % pacientů a stupně 3 u 1,1 % pacientů. Nejvyšší stupeň byl stupeň 3. U 13,5 % pediatrických pacientů byly ke zvládnutí příznaků průjmu použity přípravky k léčbě průjmu (viz bod 4.2).

Alopecie

U dospělých pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace, kteří měli alespoň jednu epizodu alopecie (3/18), byl medián doby do nástupu alopecie jakéhokoli stupně 31,6 týdnů (rozmezí: 13,0 až 34,0 týdnů). U dospělých pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, léčených nedoporučenou dávkou alpelisibu 125 mg byla alopecie hlášena u 36,3 % pacientů.

U pediatrických pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, kteří měli alespoň jednu epizodu alopecie (11/89), byl medián doby do nástupu alopecie jakéhokoli stupně 40,4 týdnů (rozmezí: 3,6 až 110,6 týdnů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Nežádoucí účinky spojené s předávkováním v onkologické indikaci jsou konzistentní s bezpečnostním profilem alpelisibu a zahrnují hyperglykémii, nauzeu, astenii a vyrážku.

Léčba

Ve všech případech předávkování mají být zahájena obecná symptomatická a podpůrná opatření, pokud je to nutné. Pro přípravek Vijoice není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K), ATC kód: L01EM03

Mechanismus účinku

Alpelisib je α -specifický inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy třídy I (PI3K α). Mutace se získáním funkce (*gain-of-function mutation*) v genu kódujícím katalytickou α -podjednotku PI3K (PIK3CA) vede k aktivaci PI3K α a signální dráhy AKT, buněčné transformaci a tvorbě nádorů v modelech *in vitro* a *in vivo*.

Bylo zjištěno, že somatické aktivační mutace v PIK3CA, vedoucí k mozaikovému genotypu, indukují spektrum nadměrného růstu a malformací zahrnující širokou skupinu klinicky rozpoznatelných poruch souhrnně označovaných jako PROS.

Klinická účinnost a bezpečnost

EPIK-P1

Přípravek Vijoice byl hodnocen v retrospektivní studii založené na přezkoumání zdravotnické dokumentace u 57 pacientů ve věku od 2 let s PROS, kteří dostávali přípravek Vijoice v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*). Vhodní pacienti měli klinické projevy PROS, které byly ošetřujícím lékařem vyhodnoceny jako závažné nebo život ohrožující a vyžadující léčbu, a měli zdokumentované známky mutace v genu PIK3CA.

Studie EPIK-P1 zahrnovala 18 dospělých pacientů, u kterých byla doporučená dávka přípravku Vijoice 250 mg. Studie zahrnovala také 39 pediatrických pacientů (2 až < 18 let), z nichž 35 dostávalo doporučenou zahajovací dávku přípravku Vijoice 50 mg. Dvacet pět procent (25,6 %) pediatrických pacientů vyžadovalo během studie alespoň jedno navýšení dávky přípravku Vijoice.

Při zařazení do studie byl medián věku pacientů 14 let (rozmezí: 2 až 50 let). 19,3 % pacientů bylo ve věku 2 až < 6 let, 21,1 % bylo ve věku 6 až < 12 let, 28,1 % bylo ve věku 12 až < 18 let a 31,6 % bylo $\geq$ 18 let, 57,9 % byly ženy. Ze zařazených pacientů mělo 93,0 % kongenitální nadměrný růst a u 7,0 % se nadměrný růst projevil v časném dětství. Pacienti měli heterogenní projevy PROS, včetně syndromu kongenitálního lipomatózního přerůstání, vaskulárních malformací, epidermálních névů a skoliózy/skeletálních/spinálních anomálií (CLOVES; 73,7 %), syndromu megalencefalie-kapilární malformace-polymikrogyrie (MCAP; 14,0 %), Klippelova-Trenaunayova syndromu (KTS; 8,8 %), faciální infiltrující lipomatózy (FIL; 5,3 %), syndromu megalencefalie-kapilární malformace (MCM; 1,8 %) a dalších (3,5 %). Sedm procent (7,0 %) pacientů mělo souběžné projevy CLOVES a MCAP.

Medián trvání expozice přípravku Vijoice byl 18,1 měsíců (rozmezí: 3,4 až 49,9 měsíců) u všech pacientů, 19,2 měsíců (rozmezí: 8 až 49,9 měsíců) u dospělých pacientů a 18 měsíců (rozmezí: 3,4 až 41,8 měsíců) u pediatrických pacientů. Sedmdesát devět procent (78,9 %) všech pacientů, 83,3 % dospělých pacientů a 76,9 % pediatrických pacientů dostávalo přípravek Vijoice déle než 12 měsíců.

Hlavním cílovým parametrem účinnosti pro studii byl podíl pacientů s radiologickou odpovědí v týdnu 24, jak bylo stanoveno nezávislým centrálním radiologickým hodnocením (ICRR), definovaným dosažením $\geq$ 20% snížení součtu měřitelného cílového objemu lézí (1 až 3 léze) oproti výchozí hodnotě, za předpokladu, že žádná z jednotlivých cílových lézí neměla $\geq$ 20% nárůst oproti výchozí hodnotě a při absenci progresu necílových lézí a bez nových lézí.

Další cílové parametry účinnosti zahrnovaly dobu trvání odpovědi (DOR), definovanou jako dobu od první zdokumentované odpovědi do doby první zdokumentované progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Výsledky účinnosti u dospělých, pediatrických a všech pacientů jsou popsány v tabulce 9. Primární analýza byla provedena na podskupině populace splňující protokol (n=37), která zahrnovala 32 pacientů bez chybějící odpovědi v týdnu 24 (kompletní případová analýza).

Tabulka 9 Souhrn výsledků účinnosti ve studii EPIK-P1

Parametry účinnosti	Dospělí pacienti	Pediatrická populace	Všichni pacienti
Primární analýza^{1, 2}			
Respondéři v týdnu 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95% CI	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Trvání odpovědi (DOR)			
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 měsíců	40	71	58
% ≥ 12 měsíců	20	71	50
NR: Nedosaženo +: cenzorované sledování ¹ 81 % pacientů mělo 1 cílovou lézi, 16 % mělo 2 cílové léze a 3 % mělo 3 cílové léze ve výchozím stavu. ² Podle ICRR.			

Dva pediatričtí pacienti vyžadovali operaci kvůli klinické progresi onemocnění (radiologicky nepotvrzeno) po týdnu 24. U žádného pacienta se během studie neobjevila nová léze při užívání přípravku Vijoice. Na konci studie 91,2 % všech pacientů (88,9 % dospělých a 92,3 % pediatrických pacientů) stále užívalo přípravek Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 je multicentrická, otevřená, intervenční studie fáze II (předchází jí retrospektivní neintervenční období) u dospělých a pediatrických pacientů se závažnými nebo život ohrožujícími komplikacemi PROS, kteří byli léčeni přípravkem Vijoice v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*), účastnili se studie EPIK-P1 a pokračovali v léčbě alpelisibem po ukončení studie EPIK-P1. Jednalo se především o studii bezpečnosti, která zahrnovala některé sekundární cílové parametry účinnosti. Medián doby trvání expozice přípravku Vijoice byl 6,7 let (rozmezí: 0,4 až 9,5).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vijoice u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě PROS v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) P/0412/2022 pro schválenou indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika alpelisibu ve formě potahovaných tablet byla hodnocena u pacientů ve věku od 2 let s PROS užívajících perorálně dávky v rozmezí od 50 mg do 250 mg denně po jídle.

Absorpce

Po perorálním podání alpelisibu s jídlem byl medián doby dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) 3,0 hodiny. Jídlo ovlivňuje absorpci alpelisibu ve vysokých dávkách a přípravek Vijoice má být užíván ihned po jídle každý den přibližně ve stejnou dobu (viz body 4.2 a 6.6).

Relativní biologická dostupnost

Nebylo prokázáno, že rozdrcená potahovaná tableta podávaná jako perorální suspence ve vodě je bioekvivalentní k intaktní potahované tabletě. V komparativní studii relativní biologické dostupnosti při dávce 300 mg doporučené v onkologické indikaci však rozdrcená suspenze vykazovala podobnou expozici jako intaktní tablety (poměr $C_{\max}$ 1,00; poměr AUC 0,96), což naznačuje, že nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici.

Potahované tablety alpelisibu v dávce 50 mg jsou bioekvivalentní ke granulím alpelisibu v dávce 50 mg podaným v nasyceném stavu po nízkokalorickém jídle (LFLC), což naznačuje, že není klinicky významný rozdíl v rychlosti a rozsahu vstřebávání alpelisibu z těchto dvou lékových forem při podávání po jídle.

Vliv potravy

Vstřebávání alpelisibu je ve vysokých dávkách ovlivněno potravou. U zdravých dospělých dobrovolníků při jednotlivé perorální dávce 300 mg alpelisibu doporučené v onkologické indikaci ve srovnání se stavem na lačno zvýšilo jídlo s vysokým obsahem tuku a kalorií (*High-Fat High-Calorie*, HFHC) AUC_{inf} o 73 % a $C_{\max}$ o 84 % a LFLC jídlo zvýšilo AUC_{inf} o 77 % a $C_{\max}$ o 145 %. Potenciální příčinou vlivu potravy je zvýšení rozpustnosti v trávicím traktu žlučí, která je vylučována v reakci na příjem potravy nezávisle na obsahu tuku nebo kalorií v jídle.

Po jednorázové perorální dávce alpelisibu 50 mg ve formě granulí užívané s LFLC jídlem nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv potravy na farmakokinetiku alpelisibu ve srovnání s podáním nalačno (viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Viojoice 50 mg granule v sáčku).

Distribuce

Alpelisib se váže na proteiny ve středně velké míře s volnou frakcí 10,8 % bez ohledu na koncentraci. Alpelisib byl rovnoměrně rozdělen mezi červené krvinky a plazmu s průměrným poměrem krve k plazmě *in vivo* 1,03. Protože alpelisib je substrátem lidských efluxních transportérů, neočekává se, že by u člověka došlo k přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Distribuční objem alpelisibu v ustáleném stavu po perorálním podání (V_{ss}/F) byl u referenčního pacienta s PROS (žena, normální funkce ledvin, 61 kg) odhadnut pomocí populačního PK modelování na přibližně 136 litrů.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že hlavní metabolickou cestou je chemická a enzymatická hydrolýza amidu za vzniku metabolitu BZG791, s následnou hydroxylací zprostředkovanou CYP3A4. K hydrolýze alpelisibu dochází systémově jak chemickým rozkladem, tak enzymatickou hydrolýzou široce exprimovanými vysokokapacitními enzymy (esterázy, amidázy, cholinesterázy), které nejsou omezeny pouze na játra. Metabolity vznikající v důsledku metabolizace zprostředkované CYP3A4 a glukuronidy činily ~15 % dávky; BZG791 představoval ~40 - 45 % dávky. Zbytek dávky, který byl nalezen jako nezměněný alpelisib v moči a stolici, byl buď vyloučen jako alpelisib, nebo nebyl absorbován.

Eliminace

Poločas alpelisibu byl u referenčního pacienta s PROS (žena, normální funkce ledvin, 61 kg) odhadnut pomocí populačního farmakokinetického (PK) modelování na 7,7 hodin.

Ve studii hmotnostní rovnováhy (*mass-balance study*) u člověka po perorálním podání byl alpelisib a jeho metabolity primárně nalezeny ve stolici (81 %) jako alpelisib, nebo byl metabolizován jako BZG791. Vylučování močí je nižší (13,5 %), přičemž 2 % tvoří nezměněný alpelisib. Po jednorázové perorální dávce [^{14}C] alpelisibu se 94,5 % celkové podané radioaktivní dávky vyloučilo za 8 dnů.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární s ohledem na dávku a čas při podání po jídle v rozmezí dávek 30 až 450 mg. Po opakovaných dávkách je expozice alpelisibu (AUC) v ustáleném stavu pouze mírně vyšší než po podání jednotlivé dávky, s průměrnou kumulací 1,3 až 1,5 při denním podávání.

Metabolická interakce

Substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6

Ze studie lékových interakcí, ve které byly podány opakované dávky 300 mg alpelisibu současně s jednorázovou dávkou citlivých substrátů CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP2B6 (bupropion) v kombinaci (ve formě koktejlu), je patrné, že neexistuje žádná klinicky významná PK interakce. Údaje týkající se substrátu CYP2B6 (bupropion) mají být vzhledem k malé velikosti vzorku interpretovány s opatrností.

U zdravých jedinců zvýšilo současné podávání substrátu CYP2C9 (S-warfarin) s opakovanými dávkami 300 mg alpelisibu v ustáleném stavu expozici S-warfarinu v průměru o 34 % pro AUC_{inf} a o 19 % pro C_{max} v porovnání s podáváním S-warfarinu samotného. To naznačuje, že alpelisib je slabým inhibítozem CYP2C9.

Ve studii lékové interakce s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4 a P-gp, u pacientů s pokročilými solidními nádory, se AUC snížila o 11,2 %. Z výsledků hodnocení je patrné, že se neočekávají žádné klinicky významné změny ve spojitosti se substráty CYP3A4.

Induktory CYP3A4

Ve studii lékové interakce se potvrdilo, že při souběžném podávání alpelisibu a rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, existuje klinicky významná PK interakce mezi alpelisibem a silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Interakce s transportéry

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit alpelisibem (a/nebo jeho metabolitem BZG791) vyvolanou inhibici renálního transportéru organických aniontů OAT3 při podání v terapeutické dávce.

Alpelisib vykazoval pouze slabou *in vitro* inhibici vůči široce exprimovaným efluxním transportérům (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transportérům pro jaterní vychytávání (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) a transportérům pro vychytávání v ledvinách (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Protože nevázané systémové koncentrace v ustáleném stavu (nebo koncentrace na vstupu do jater) jsou jak při terapeutické, tak při maximálně tolerované dávce výrazně nižší než experimentálně stanovené nevázané inhibiční konstanty nebo IC₅₀, nebude se inhibice promítat do klinické významnosti. Vzhledem k vysokým koncentracím alpelisibu ve střevním lumen nelze zcela vyloučit účinek na střevní P-gp a BCRP.

Zvláštní populace

Vliv věku a pohlaví

Populační PK analýzy dle údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS ukázaly, že vliv věku a pohlaví na systémovou expozici alpelisibu nevyžaduje úpravu dávky.

Vliv tělesné hmotnosti

Populační PK analýzy založené na údajích od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a od dospělých a pediatrických pacientů s PROS naznačují, že zdánlivá clearance a distribuční objem alpelisibu se zvyšují s tělesnou hmotností. V důsledku toho je nižší tělesná hmotnost spojena s vyšší systémovou expozicí, zatímco vyšší tělesná hmotnost je při stejné dávce spojena s nižší expozicí. Na základě dostupných údajů není rozsah tohoto účinku považován za klinicky významný a neodůvodňuje úpravu dávky u dospělých pacientů s PROS.

Pediatrická populace (mladší 18 let)

Pozorované PK údaje v ustáleném stavu u pediatrických pacientů s PROS naznačují jasný vliv tělesné hmotnosti na expozici alpelisibu. U pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let léčených alpelisibem v dávce 50 mg jednou denně se průměrná hodnota AUC_{24h} v ustáleném stavu snížila z přibližně 7 250 ng·h/ml u pacientů < 30 kg na 2 540 ng·h/ml u pacientů ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ pokles), zatímco průměrná hodnota $C_{max,ss}$ se snížila z přibližně 747 ng/ml na 300 ng/ml ($\approx 60\%$ pokles).

Farmakokinetika alpelisibu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Starší pacienti

Na základě populační PK analýzy u pacientů s nádorovým onemocněním a pacientů s PROS, která zahrnovala 174 pacientů s nádorovým onemocněním ve věku od 65 let, s maximálním věkem 87 let, se nepředpokládá žádný klinicky významný vliv věku na systémovou expozici alpelisibu. Pro starší pacienty s PROS nejsou k dispozici žádné PK údaje.

Rasa/Etnicita

Populační farmakokinetická (PK) analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 542 pacientů bělošské populace, 107 pacientů asijského původu, 12 pacientů černé rasy nebo afroamerického původu, 21 pacientů jiné rasy a 15 pacientů neznámé rasy, nenaznačuje žádný klinicky relevantní vliv etnicity na systémovou expozici alpelisibu.

Populační farmakokinetická (PK) analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 105 pacientů hispánského nebo latinskoamerického původu, 523 pacientů nehispanického ani latinskoamerického původu a 69 pacientů neznámé etnického původu, nenaznačuje žádný klinicky významný vliv etnického původu na systémovou expozici alpelisibu.

Porucha funkce jater

PK studie u dospělých účastníků s normální funkcí jater nebo s poruchou funkce jater ukázala, že středně těžká a těžká porucha funkce jater nemá klinicky významný vliv na expozici alpelisibu (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla maximální expozice alpelisibu srovnatelná s expozicí u zdravých dobrovolníků (C_{max} GMR [poměr geometrických průměrů] = 1,00 a celková expozice alpelisibu byla přibližně o 26 % vyšší (AUC_{last} GMR = 1,26, AUC_{inf} GMR = 1,25).

Porucha funkce ledvin

Populační PK analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 433 pacientů s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($eGFR 60$ až < 90 ml/min/1,73 m²) / ($Cl_{cr} 60$ až < 90 ml/min) a 66 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR 30$ až < 60 ml/min/1,73 m²), naznačuje, že lehká a středně těžká porucha funkce ledvin nemá žádný vliv na expozici alpelisibu, který by vyžadoval úpravu dávky. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné PK údaje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání

Většina pozorovaných účinků alpelisibu byla spojena s farmakologickou aktivitou alpelisibu jako p110 α specifického inhibitoru dráhy PI3K, jako je vliv na homeostázu glukózy vedoucí k hyperglykemii a riziko zvýšeného krevního tlaku. Kostní dřev a lymfatická tkáň, pankreas a některé reprodukční orgány u obou pohlaví byly hlavními cílovými orgány pro nežádoucí účinky. Ve 4týdenních nebo 13týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání, zahájených u 8 až 10týdenních potkanů, byly pozorovány degenerativní účinky na řezácích a růstových ploténkách kostí. Na úrovni bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) ve 4týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání byly hladiny expozice 1,3násobkem a 2,5násobkem odhadované expozice (AUC) u dospělých a pediatrických pacientů při doporučené dávce 250 a 50 mg/den. V 13týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání byly hladiny expozice 0,2násobkem a 0,3násobkem odhadované expozice (AUC) u dospělých a pediatrických pacientů při doporučené dávce 250 mg/den, respektive 50 mg/den. Nežádoucí účinky na kostní dřev, růstové ploténky kostí, řezáky a lymfatickou tkáň byly obecně po ukončení léčby reverzibilní. Nežádoucí účinky na pankreas a reprodukční orgány plně neodezvěly, ale byla zde tendence k jejich ústupu. V rámci exploratorních studií na potkanech byly zjištěny důkazy o zánětlivých změnách kůže. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly nežádoucí účinky pozorovány při klinicky relevantních dávkách na základě AUC.

Farmakologické studie kardiiovaskulární bezpečnosti

In vitro inhibice hERG kanálů (IC₅₀ 9,4 μ M, což odpovídá přibližně 4,2 μ g/ml volné látky) byla prokázána při koncentracích ~21násobně a ~31násobně vyšších, než je odhadovaná maximální (vrcholová) plazmatická koncentrace nevázaného alpelisibu u člověka při doporučených maximálních dávkách alpelisibu pro dospělé a děti 250 mg/den (dospělí) nebo 50 mg/den (věk 2 až 5 let). U psů nebyl pozorován žádný významný elektrofyzilogický účinek.

Kancerogenita a genotoxicita

Alpelisib nebyl kancerogenní ve dvouleté studii kancerogenity provedené na potkanech při denním perorálním podávání sondou v dávkách až 4 mg/kg (přibližně 0,3násobek klinické expozice u pacientů při nejvyšší doporučené dávce 250 mg/den na základě AUC).

Výsledky standardních studií genotoxicity *in vitro* s alpelisibem byly negativní. Alpelisib nebyl genotoxický u potkanů ve studii toxicity po opakovaném podávání, kde byla integrována analýza mikrojader, až do úrovně expozice přibližně 2,6násobně a 5násobně vyšší než je odhadovaná expozice (AUC) u člověka při doporučené dávce alpelisibu 250 nebo 50 mg/den, v uvedeném pořadí.

Reprodukční toxicita

Embryofetální vývojové studie u potkanů a králíků prokázaly, že perorální podání alpelisibu během organogeneze vyvolává embryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu. U potkanů a králíků byla po prenatální expozici alpelisibu pozorována zvýšená incidence pre- a postimplantačních ztrát, snížená hmotnost plodu a zvýšená incidence fetálních abnormalit (rozšíření mozkových komor, snížená osifikace kostí a kostní malformace) při expozici nižší než je průměrná expozice očekávaná u dospělých pacientů léčených alpelisibem v dávce 250 mg/den, indikující potenciální klinický význam.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány nežádoucí účinky na reprodukční orgány, jako jsou vaginální nebo děložní atrofie a nepravidelnost estrálního cyklu u potkanů, snížená hmotnost prostaty a varlat u potkanů a psů a atrofie prostaty u psů při klinicky relevantních dávkách na základě AUC.

Ve studiích fertility provedených u samců a samic potkanů byly pozorovány podobné účinky na fertilitu. U samic byly pozorovány zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty, které vedly ke snížení počtu implantačních míst a živých embryí, při hladinách expozice (AUC) odpovídajících přibližně dvojnásobku doporučené dávky pro dospělého člověka, která je 250 mg/den. U samců nebyla fertilita a reprodukční schopnost, včetně počtu spermií a parametrů motility, ovlivněna při hladinách expozice odpovídajících odhadované expozici (AUC) u člověka při doporučené dávce pro dospělého pacienta 250 mg/den. Nicméně při hladinách expozice (AUC) odpovídajících nebo nižších, než je dávka pro dospělého člověka 250 mg/den, se hmotnosti přídatných pohlavních žláz (semenné vajíčky, prostata) snížily a mikroskopicky korelovaly s atrofií a/nebo sníženou sekrecí prostaty a semenných vajíček.

Fototoxicita

Test fototoxicity *in vitro* na buněčné linii myších fibroblastů Balb/c 3T3 neidentifikoval relevantní fototoxický potenciál alpelisibu.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii toxicity na juvenilních potkanech trvající 9 týdnů, zahájené u 7denních zvířat, vedla hodnota NOAEL 6 mg/kg/den k nižším hladinám expozice (AUC) než u pediatrických pacientů při doporučené dávce 50 mg/den. Při dávce 20 mg/kg/den (2,2 až 4,2násobek odhadované expozice [AUC] u pediatrických pacientů při doporučené dávce 50 mg/den), byly pozorovány nežádoucí a ireverzibilní účinky na ledviny, které zahrnovaly minimální až středně závažné zvýšení vaskulární a perivaskulární extracelulární depozice v malých cévách a minimální až středně těžkou tubulární degeneraci/regeneraci v oblasti renální papily a dřeně. Na konci doby zotavení byly pozorovány odpovídající minimálně zvýšené koncentrace močovinového dusíku v séru. Na základě mezidruhového srovnání postnatálního vývoje ledvin se neočekává, že by tyto účinky byly klinicky relevantní pro pacienty ve věku 2 let a starších.

Kromě toho byla při dávce 20 mg/kg/den pozorována nižší tělesná hmotnost, snížené přírůstky tělesné hmotnosti, opožděné pohlavní dospívání u samců a zkrácená délka stehenních kostí. Nebyly však zjištěny žádné histopatologické nálezy v kostech, včetně růstové ploténky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza (E 460)
Mannitol (E 421)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E 464)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172), pouze pro síly 50 mg a 200 mg
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al (polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroetylen/hliník) blistr zatavený do blistrové karty obsahující 14 potahovaných tablet.

Vijoice 50 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet.

Vijoice 125 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet.

Vijoice 50 mg a 200 mg potahované tablety

Balení obsahuje 56 potahovaných tablet (28 tablet o síle 50 mg a 28 tablet o síle 200 mg).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k přípravě a podání přípravku Vijoice ve formě perorální suspenze

Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety, lze přípravek Vijoice připravit jako perorální suspenzi a užívat s jídlem (viz bod 4.2):

- Tablet (tablety) přípravku Vijoice vložte do hrnku s 50 až 150 ml vody a nechte přibližně 5 minut odstát, než je rozdrtíte. Suspenzi připravujte pouze s vodou.
- Tablet (tablety) rozdrťte lžičkou a míchejte, dokud nezískáte perorální suspenzi.
- Perorální suspenzi podejte ihned po přípravě.
- Po podání perorální suspenze přidejte do stejného hrnku přibližně 20 až 50 ml vody. Zamíchejte stejnou lžičkou, aby se znovu suspendovaly všechny zbývající částice, a podejte celý obsah hrnku. Pokud zůstanou v hrnku zbylé částice, tento krok opakujte.
- Pokud perorální suspenzi není podána do 60 minut po přípravě, zlikvidujte ji.

Návod k přípravě a podání přípravku Vijoice pomocí výživové sondy

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat, lze přípravek Vijoice podávat výživovou sondou. Potahované tablety přípravku Vijoice se připravují jako suspenze a podávají se silikonovou nebo polyuretanovou nazogastrickou sondou o průměru 5-12 Fr (maximální hodnocená délka sondy: 160 cm) nebo silikonovou gastrickou sondou o průměru 12-24 Fr (maximální hodnocená délka sondy: 3,5 cm) (viz bod 4.2).

Tablety přípravku Vijoice se připravují jako suspenze následovně:

- Vložte tabletu (tablety) přípravku Vijoice do hrnku s přibližně 40 ml vody a nechte přibližně 5 minut odstát, než je rozdrtíte. Suspenzi připravujte pouze s vodou.

- Tabletů (tablety) rozdrťte lžící a míchejte, dokud nevznikne suspenze.
- Ihned po přípravě natáhněte suspenzi z hrnku do stříkačky a podávejte ji pomocí výživové sondy.
- Po podání suspenze sondou přidejte do stejného hrnku přibližně 40 ml vody. Tekutinu míchejte stejnou lžičkou, aby se zbývající částice znovu suspendovaly. Natáhněte obsah do stejné stříkačky a podávejte jej sondou. Pokud zůstanou v hrnku zbylé částice, tento krok opakujte.
- Pokud není suspenze podána do 60 minut po přípravě, zlikvidujte ji.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2042/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vijoice 50 mg granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 50 mg alpelisibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule v sáčku (granule).

Bílá až téměř bílá sypká směs prášku a granulí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vijoice je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let se závažnými nebo život ohrožujícími projevy onemocnění ze spektra nadměrného růstu souvisejícího s mutací genu PIK3CA (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS), kteří vyžadují systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Vijoice má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou PROS.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka u dospělých pacientů je 250 mg užívaných jednou denně. Léčba má být ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění, zhoršení příznaků souvisejících s PROS, nebo nepřijatelné toxicitě, jak posoudí ošetřující lékař.

Pediatrická populace (ve věku od 2 do < 18 let)

Doporučená zahajovací dávka u pediatrických pacientů je 50 mg užívaných jednou denně. Léčba má být ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění, zhoršení příznaků souvisejících s PROS, nebo nepřijatelné toxicitě, jak posoudí ošetřující lékař.

U pediatrických pacientů ve věku ≥ 6 let má být po 24 týdnech léčby dávkou 50 mg jednou denně zváženo zvýšení dávky na 125 mg jednou denně pro optimalizaci odpovědi (klinické/radiologické). Když pediatrický pacient dosáhne věku 18 let, má být zváženo postupné zvýšení dávky na 250 mg. Doporučené zvýšení dávek podle věkové skupiny je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučené dávky pro pediatrickou populaci (ve věku od 2 do < 18 let)

Věk pacienta (roky)	Počáteční dávka	Zvýšená dávka
2 až < 6	50 mg jednou denně	Neuplatňuje se
6 až < 18	50 mg jednou denně	125 mg jednou denně

Léková forma granule v sáčku o síle 50 mg se má používat pouze k dosažení dávky 50 mg. U dospělých pacientů se léková forma granule v sáčku o síle 50 mg používá pouze v případě snížení dávky (viz tabulka 2). Více 50mg sáčků s granulemi se nemá kombinovat k dosažení dávky 125 mg, 200 mg nebo 250 mg.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého užití. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se užije dávka v obvyklém čase.

Zvracení

Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu.

Úpravy dávkování

Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení léčby, snížení dávky a/nebo ukončení léčby přípravkem Vijoice.

Doporučené snižování dávek přípravku Vijoice z důvodu nežádoucích účinků u dospělých a pediatrické populace je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2 Doporučené snížení dávky přípravku Vijoice při nežádoucích účincích u dospělých a pediatrických pacientů

Akce	Dávka přípravku Vijoice před snížením dávky	Snížená dávka přípravku Vijoice
Dospělí pacienti		
První snížení dávky	250 mg jednou denně	125 mg jednou denně
Druhé snížení dávky	125 mg jednou denně	50 mg jednou denně
Pediatrická populace		
Snížení dávky	125 mg jednou denně	50 mg jednou denně
	50 mg jednou denně	Neuplatňuje se

Podávání přípravku Vijoice má být přerušeno u dospělých nebo pediatrických pacientů, kteří netolerují dávku 50 mg jednou denně.

Tabulky 3 až 6 shrnují doporučení pro přerušení léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vijoice z důvodu zvládnutí specifických nežádoucích účinků. Klinické posouzení ošetřujícího lékaře, včetně zhodnocení laboratorních výsledků, pokud je to považované za nutné, má být použito k nastavení léčebného plánu pro každého pacienta na základě individuálního vyhodnocení přínosů/rizik.

Hyperglykemie

Vždy je třeba zvážit konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie, a konzultace se doporučuje u pacientů s prediabetem nebo u pacientů s hladinou glukózy na lačno (FG; *fasting glucose*) > 250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l, s indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 nebo u pacientů ve věku ≥ 75 let.

U pacientů s onemocněním diabetes mellitus má vždy proběhnout konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.

Tabulka 3 Úprava dávky a postup pro zvládání hyperglykemie

Hodnoty FG ¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Úprava dávky a léčba mají být založeny pouze na hladině FG (v plazmě/krevi).	
Stupeň 1 > ULN*-160 mg/dl nebo > ULN-8,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky ² .
Stupeň 2 > 160-250 mg/dl nebo > 8,9-13,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky ² . Dospělí pacienti: - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě^{2,3}, snižte dávku přípravku Vijoice o jednu úroveň a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FG. Pediatrickí pacienti: - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě^{2,3}, přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté znovu zahajte užívání přípravku Vijoice v dávce 50 mg a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FG.
Stupeň 3 > 250-500 mg/dl nebo > 13,9-27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu perorálními antidiabetiky ² a podle klinické potřeby zvažte přidání dalšího antidiabetika, např. inzulin ³ na 1-2 dny, dokud se hyperglykemie neupraví. Zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu (např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy). Dospělí pacienti: - Pokud hodnoty FG klesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, obnovte podávání přípravku Vijoice v dávce o úroveň nižší. - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, doporučuje se konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie. - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné antidiabetické léčbě^{2,3}, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. Pediatrickí pacienti: - Pokud hodnoty FG klesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, obnovte podávání přípravku Vijoice v dávce 50 mg. - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné antidiabetické léčbě, doporučuje se konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie, aby se rozhodlo, jestli má být léčba přípravkem Vijoice znovu zahájena nebo trvale ukončena. - Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤ 160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní po vhodné antidiabetické léčbě^{2,3}, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. - Pokud se hyperglykemie znovu vrátí na stupeň ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vijoice.

Stupeň 4 > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu antidiabetiky^{2,3} (zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu [např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy]), znovu zkontrolujte hodnoty FG během 24 hodin a dále dle klinické potřeby. • Pokud hodnota FG klesne pod ≤ 500 mg/dl nebo $\leq 27,8$ mmol/l, dodržujte doporučení specifická pro stupeň 3. • Pokud se po 24 hodinách potvrdí hodnota FG > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice.
*ULN: horní hranice normálních hodnot ¹ Hladiny glukózy nalačno (FG) odpovídají klasifikaci hyperglykemie dle CTCAE verze 4.03 CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). ² Má být zahájena léčba vhodnými antidiabetiky, jako jsou metformin u pacientů ve věku ≥ 10 let nebo inhibitory SGLT2 nebo inzulinové senzitizery (jako jsou thiazolidindiony nebo inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4) u dospělých pacientů, a posouzena doporučení ohledně dávkování a titrace dávky uvedená v příslušných informacích o přípravku spolu s místními doporučenými postupy pro léčbu onemocnění diabetes mellitus. ³ Jak bylo doporučeno v programu použití ze soucitu (compassionate use program), inzulin může být používán po dobu 1-2 dní, dokud hyperglykemie nevymizí. Nicméně ve většině případů hyperglykemie vyvolané alpelisibem toto nebude nutné, vzhledem ke krátkému biologickému poločas alpelisibu a předpokladu, že se hladiny glukózy po přerušení léčby přípravkem Vijoice normalizují.	

Vyrážka

Při zahájení léčby přípravkem Vijoice je možné zvážit profylaktické podání perorálního antihistaminika. Kromě toho se antihistaminika doporučují ke zvládnutí příznaků vyrážky.

Při prvních známkách vyrážky má být zahájena léčba topickými kortikosteroidy, a pokud je vyrážka středně závažná až závažná, má být zváženo podání systémových kortikosteroidů. Na základě závažnosti vyrážky může být nutné přerušení, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vijoice, jak je popsáno v tabulce 4. Pokud je diagnóza určena jako závažná kožní nežádoucí reakce (SCAR), má být léčba přípravkem Vijoice trvale ukončena (viz bod 4.4).

Tabulka 4 Úprava dávky a postup pro zvládání vyrážky

Stupeň¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty²
Všechny stupně	Vždy je třeba zvážit konzultaci s dermatologem.
Stupeň 1 (< 10 % BSA* s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte léčbu topickými kortikosteroidy. Zvažte přidání perorálních antihistaminik ke zvládnutí příznaků. Pokud se vyrážka při vhodné léčbě do 28 dnů nezlepší, přidejte nízkou dávku systémových kortikosteroidů.
Stupeň 2 (10-30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte nebo zintenzivněte léčbu topickými kortikosteroidy a perorálními antihistaminiky. Zvažte léčbu nízkými dávkami systémových kortikosteroidů. Pokud se vyrážka do 10 dnů zlepší na stupeň ≤ 1 , mohou být systémové kortikosteroidy vysazeny.

Stupeň 3 (např. závažná vyrážka, která neodpovídá na léčbu) (>30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice a zahajte nebo zintenzivněte léčbu topickými/systémovými kortikosteroidy a antihistaminiky. Dospělí pacienti: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, buď obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg a pokračujte s léčbou perorálními antihistaminiky nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. • Trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice, pokud: ○ Antihistaminika byla užívána v době nástupu vyrážky a jejich dávka nemůže být zvýšena ○ Vyrážka se znovu objeví ve stupni ≥ 3
Stupeň 4 (např. závažné bulózní, puchýřovité nebo exfoliační postižení kůže) (jakékoli % BSA spojené s rozsáhlou superinfekcí, s indikovanými intravenózními antibiotiky, život ohrožující následky)	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice.
*BSA: plocha povrchu těla (<i>body surface area</i>) ¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0. ² Antihistaminika podávaná před nástupem vyrážky mohou snižovat incidenci a závažnost vyrážky.	

Průjem nebo kolitida

U pediatrických pacientů má být zvážena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou gastrointestinálních onemocnění.

Tabulka 5 Úprava dávky a postup pro zvládání průjmu a kolitidy

Stupeň¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Stupeň 1	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby.
Stupeň 2	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vijoice ve stejné dávce. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Dospělí pacienti²: • Při opakovaném stupni ≥ 2, přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti²: • Při opakovaném stupni ≥ 2, přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, poté obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg.
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Dospělí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, znovu zahajte léčbu přípravkem Vijoice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, znovu zahajte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. • Při opakovaném stupni ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vijoice.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice ³ .
¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0. ² U kolitidy stupně 2 a 3 zvažte další léčbu, jako jsou steroidy. ³ U průjmu stupně 3 a 4 mají být pacienti léčeni podle místních standardů péče, včetně sledování hodnot elektrolytů, podávání antiemetik a antidiaroid a/nebo doplňování tekutin a elektrolytů dle klinické potřeby.	

Tabulka 6 Úprava dávky a zvládání dalších toxicit (kromě hyperglykemie, vyrážky a průjmu nebo kolitidy)

Stupeň ¹	Doporučení pro dospělé a pediatrické pacienty
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná úprava dávky přípravku Vijoice. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby ^{2,3,4,5} .
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Dospělí pacienti^{2,3}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce o úroveň nižší. Pediatrickí pacienti^{4,5}: • Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1, obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg nebo trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. • Pokud se opakovaně objeví nežádoucí účinky stupně ≥ 3, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Vijoice. • Zvažte konzultaci s kvalifikovaným lékařem se specifickou odborností v oblasti příslušného nežádoucího účinku.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice.
¹ Klasifikace dle CTCAE verze 5.0 ² Při zvýšené hladině sérového bilirubinu stupně 2 u dospělých pacientů přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Pokud dojde ke zlepšení během ≤ 14 dní, obnovte léčbu ve stejné dávce. Pokud dojde ke zlepšení za >14 dní, obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce o úroveň nižší. ³ Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3 u dospělých pacientů přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 a poté obnovte léčbu v dávce o úroveň nižší. Je povoleno pouze jedno snížení dávky. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice. ⁴ Při zvýšené hladině sérového bilirubinu stupně 2 u pediatrických pacientů přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1. Pokud dojde ke zlepšení během ≤ 14 dní, obnovte léčbu ve stejné dávce. Pokud dojde ke zlepšení za > 14 dní, obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg (u pacientů léčených dávkou 125 mg nebo 50 mg). ⁵ Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3 u pediatrických pacientů přerušete léčbu přípravkem Vijoice, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1 a obnovte léčbu přípravkem Vijoice v dávce 50 mg. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem Vijoice.	

Zvláštní populace*Starší pacienti*

U pacientů ve věku od 65 let není úprava dávky vyžadována (viz bod 5.2). U této populace je nutná opatrnost, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Porucha funkce jater

Na základě studie hodnotící poruchu funkce jater u dospělých pacientů s normální nebo poruchou funkce jater není u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída A, B nebo C podle Childa a Pugh) nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické (PK) analýzy u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m²) / (Cl_{cr} 60 až < 90 ml/min) nebo středně těžkou (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) je třeba postupovat s opatrností, protože u této populace nejsou žádné zkušenosti s léčbou alpelisibem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vijoice u dětí ve věku < 2 roky nebyly stanoveny (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Vijoice je určen k perorálnímu podání. Má se užívat ihned po jídle, každý den přibližně ve stejnou dobu (viz bod 5.2).

Granule lze nasypat přímo na jazyk nebo smíchat s vodou, mlékem, jablečnou šťávou, jogurtem nebo s jablečným pyré (jablečná přesnídávka) (viz bod 6.6).

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému použití. Částečné množství granulí ze sáčku se nemá používat k přípravě dávky.

Sáček se nemá používat, pokud je zatažení sáčku porušeno.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat, může být přípravek Vijoice podáván výživovou sondou. Granule mají být podávány silikonovou nebo polyuretanovou nazogastrickou sondou o průměru 8-12 Fr případně silikonovou gastrickou sondou o průměru 12-24 Fr (viz bod 6.6).

Přípravek Vijoice granule v sáčku a přípravek Vijoice potahované tablety se nemají kombinovat k dosažení předepsané dávky 125 mg nebo 250 mg. Pro dosažení těchto vyšších dávek mají pacienti užívat potahované tablety. Viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Vijoice potahované tablety.

4.3 Kontraindikace

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

V1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita (včetně anafylaktické reakce)

U pacientů léčených přípravkem Vijoice byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku a angioedému), projevující se, mimo jiné, dušností, zrudnutím, vyrážkou, horečkou nebo tachykardií (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Vijoice má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ihned má být zahájena vhodná léčba.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs)

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), erythema multiforme (EM), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), se vyskytly u dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci a mohou se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vijoice.

Léčba nemá být zahájena u pacientů, kteří mají SCARs v anamnéze.

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích SCAR (např. prodromální příznaky jako jsou horečka, příznaky podobné chřipce, slizniční léze nebo progresivní kožní vyrážka). Pokud se objeví známky nebo příznaky SCAR, léčba přípravkem Vijoice má být přerušena, dokud není stanovena etiologie reakce. Doporučuje se konzultace s dermatologem.

Pokud je potvrzena SCAR, má být léčba přípravkem Vijoice trvale ukončena. Léčba přípravkem Vijoice nemá být znovu zahájena u pacientů, u kterých se dříve vyskytly SCARs. Pokud není potvrzena SCAR, může léčba přípravkem Vijoice vyžadovat úpravu dávky, podání lokálních nebo systémových kortikosteroidů nebo léčbu perorálními antihistaminiky, jak je popsáno v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů léčených přípravkem Vioice se objevila závažná hyperglykemie, v některých případech spojená s hyperglykemickým hyperosmolárním neketotickým syndromem (HHNKS) (viz bod 4.8). U pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci se vyskytly fatální případy ketoacidózy.

Výchozí diabetický a prediabetický stav, výchozí BMI ≥ 30 a výchozí věk ≥ 75 let byly identifikovány jako rizikové faktory hyperglykemie u pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci.

Vzhledem k tomu, že nástup hyperglykemie může být po zahájení léčby velmi rychlý, doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů časté vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), dle klinické potřeby. Specifický plán pro sledování FG je popsán v tabulce 6.

Všichni pacienti mají být poučeni o změnách životního stylu, které pomohou snížit riziko hyperglykemie (např. dietní omezení a fyzická aktivita).

Tabulka 7 Plán pro sledování FG

	Doporučený plán pro sledování FG* a hladiny HbA1c u všech pacientů léčených přípravkem Vioice	Doporučený plán pro sledování FG a hladiny HbA1c u pacientů s onemocněním diabetes mellitus, prediabetem nebo s BMI ≥ 30 nebo ve věku ≥ 75 let léčených přípravkem Vioice
Vyšetření při screeningu, před zahájením léčby přípravkem Vioice	Proveďte test na hladinu FG, HbA1c a optimalizujte pacientovu hladinu glukózy v krvi (viz tabulka 3).	
Po zahájení léčby přípravkem Vioice	Sledujte hladiny FG alespoň jednou týdně během prvních 2 týdnů, poté alespoň jednou za 4 týdny, podle klinické potřeby a pokynů zdravotnického pracovníka ¹ .	Sledujte FG častěji během prvních dvou týdnů. Poté pokračujte ve sledování FG tak často, jak je třeba ke zvládnutí hyperglykemie podle pokynů zdravotnického pracovníka ¹ .
	Hladiny HbA1c mají být sledovány každé 3 měsíce, jak je klinicky indikováno.	
Pokud se hyperglykemie objeví po zahájení léčby přípravkem Vioice	Sledujte hladiny FG pravidelně, dle místních standardů péče, a alespoň do doby, kdy hladiny FG nedosáhnou normálních hodnot.	
	Během léčby antidiabetiky pokračuje ve sledování hladiny FG alespoň jednou týdně po dobu 8 týdnů a dále jednou za 2 týdny. Hladiny FG je třeba sledovat na základě pokynů lékaře se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.	
*FG: Hladiny glukózy nalačno		
¹ Veškeré sledování hladiny glukózy v krvi má být prováděno dle rozhodnutí lékaře, jak je klinicky indikováno.		

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích hyperglykemie (např. nadměrná žízeň, častější močení nebo močení většího množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu spojená s úbytkem tělesné hmotnosti).

Bezpečnost přípravku Vioice u pacientů s onemocněním diabetes mellitus typu 1 a nedostatečně kompenzovaným onemocněním diabetes mellitus typu 2 nebyla stanovena. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus v anamnéze mohou vyžadovat intenzivnější antidiabetickou léčbu a mají být pečlivě sledováni.

Na základě závažnosti hyperglykemie může být nutné přerušení léčby přípravkem Vioice, snížení dávky nebo ukončení léčby, jak je popsáno v tabulce 3 (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida, včetně závažných případů pneumonitidy/akutního intersticiálního plicního procesu se objevila u dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci a může se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vioice. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Vioice ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U pacientů s nespecifickými respiračními známkami a příznaky jako je hypoxie, kašel, dušnost nebo intersticiální infiltráty při radiologickém vyšetření, a u nichž byly vhodnými vyšetřeními vyloučeny infekční, nádorové nebo jiné příčiny, se má uvažovat o diagnóze neinfekční pneumonitidy. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Vioice trvale ukončena.

Průjem nebo kolitida

Těžké průjmy a jejich klinické následky, jako je dehydratace a akutní poškození ledvin, a kolitida se objevily u dospělých pacientů během léčby alpelisibem v onkologické indikaci a mohou se vyskytnout u pacientů léčených přípravkem Vioice.

Pacienti mají být sledováni kvůli průjmu a dalším příznakům kolitidy jako je bolest břicha, hlen nebo krev ve stolici. Dle závažnosti průjmu nebo kolitidy může být nutné přerušit léčbu přípravkem Vioice, snížit dávku nebo ukončit léčbu, jak je popsáno v tabulce 5 (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, aby zahájili léčbu průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Vioice vyskytne průjem nebo další příznaky kolitidy. U pacientů s kolitidou může být vyžadována další léčba, jako enterosolventní a/nebo systémové steroidy.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby alpelisibem a alespoň 1 týden po ukončení léčby alpelisibem používat účinnou metodu antikoncepce. Vzhledem k tomu, že v současné době není známo, zda alpelisib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, mají ženy užívající hormonální antikoncepci používat zároveň bariérovou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby alpelisibem a alespoň 1 týden po ukončení léčby alpelisibem při pohlavním styku používat kondom (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Dlouhodobé účinky přípravku Vioice na růst a vývoj u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s PROS nejsou k dispozici.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Alpelisib je substrát BCRP *in vitro*. BCRP se podílí na hepatobiliárním exportu a intestinální sekreci alpelisibu, proto inhibice BCRP v játrech a ve střevě během eliminace může vést ke zvýšení systémové expozice alpelisibu. Z toho důvodu se při současném podávání inhibitoru BCRP (např. ciklosporin) doporučuje opatrnost a sledování toxicity.

Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Látky snižující sekreci žaludeční kyseliny

Současné podání antagonisty H₂ receptoru ranitidinu v kombinaci s jednotlivou perorální dávkou 300 mg alpelisibu doporučenou v onkologické indikaci lehce snížilo biologickou dostupnost alpelisibu a snížilo celkovou expozici alpelisibu. Přítomnost nízkotučného nízkokalorického jídla (LFLC) společně s ranitidinem vedla k průměrnému snížení AUC_{inf} o 21 % a C_{max} o 36 %. V nepřítomnosti jídla byl účinek ještě výraznější s 30% poklesem AUC_{inf} a 51% poklesem C_{max} v přítomnosti ranitidinu v porovnání se stavem na lačno bez současného podání ranitidinu. Populační PK analýza neprokázala významný efekt současného podání látek snižujících sekreci žaludeční kyseliny, včetně inhibitorů protonové pumpy, antagonistů H₂ receptoru a antacid, na farmakokinetiku alpelisibu. Proto lze alpelisib užívat společně s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle (viz bod 4.2).

Induktory CYP3A4

Podávání rifampicinu (silný induktor CYP3A4) v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dnů, následované současným podáváním jednorázové perorální dávky 300 mg alpelisibu 8. den, vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu o 38 % a AUC o 57 % u zdravých dospělých jedinců (n=25). Souběžné podávání rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně po dobu 15 dnů s alpelisibem v dávce 300 mg jednou denně od 8. do 15. dne vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu v ustáleném stavu o 59 % a AUC o 74 %.

Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4 vede ke snížení AUC alpelisibu, což může snížit účinnost alpelisibu. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání alpelisibu se silnými induktory CYP3A4 (např. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) a je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4.

Léčivé přípravky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být změněny alpelisibem

Substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6

Při současném podávání alpelisibu se substráty CYP3A4 (např. everolimus, midazolam), substráty CYP2C8 (např. repaglinid), substráty CYP2C9 (např. warfarin) nebo substráty CYP2C19 (např. omeprazol) není nutná úprava dávky. U substrátů CYP2B6 (např. bupropion) nebyly při současném podávání s alpelisibem pozorovány žádné relevantní změny v expozici, nicméně vzhledem k omezeným údajům je třeba výsledky posuzovat s opatrností (viz bod 5.2).

Studie lékových interakcí, ve které byl souběžně podáván alpelisib s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4, potvrdila, že nedochází k žádným významným PK interakcím (snížení AUC o 11,2 %) mezi alpelisibem a substráty CYP3A4. Nebyla pozorována žádná změna v expozici everolimu v rozmezí dávek alpelisibu od 250 do 300 mg.

U zdravých jedinců zvýšilo současné podávání substrátu CYP2C9 (S-warfarin) s alpelisibem expozici S-warfarinu v průměru o 34 % pro AUC_{inf} a o 19 % pro C_{max}, v porovnání s podáváním samotného S-warfarinu, což ukazuje, že alpelisib je slabý inhibitor CYP2C9.

Látky, které jsou substráty transportérů

Na základě hodnocení *in vitro* má alpelisib (a/nebo jeho metabolit BZG791) potenciál inhibovat aktivitu transportérů OAT3 a střevních BCRP a P-gp. Alpelisib má být užíván s opatrností v kombinaci s citlivými substráty těchto transportérů, které vykazují úzký terapeutický index, protože alpelisib může zvýšit systémovou expozici těchto substrátů.

Hormonální antikoncepce

Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící potenciál lékových interakcí mezi alpelisibem a hormonální antikoncepcí.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s nádorovým onemocněním (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že v současné době není známo, zda alpelisib může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, mají ženy užívající hormonální antikoncepci používat zároveň bariérovou metodu antikoncepce.

Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné, mohou být těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Vioice a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom.

Těhotenství

Údaje o podávání alpelisibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Mechanismus účinku alpelisibu však naznačuje riziko vrozené malformace. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Vioice lze v těhotenství podávat, pouze pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu alpelisibem.

U žen v reprodukčním věku má být před zahájením léčby přípravkem Vioice proveden těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda se alpelisib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Vioice nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků alpelisibu na fertilitu. Na základě studií toxicity po opakovaném podání a studií fertility u zvířat může alpelisib poškodit fertilitu mužů a žen v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vioice má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U dospělých pacientů léčených alpelisibem v onkologické indikaci byly hlášeny únava a rozmazané vidění a tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i u pacientů léčených přípravkem Vioice. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní při řízení nebo obsluze strojů, pokud během léčby pocítí příznaky únavy nebo rozmazané vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u dospělých pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace byly hyperglykemie (27,8 %), průjem (27,8 %), bolest hlavy (22,2 %), stomatitida (16,7 %), alopecie (16,7 %), dermatitida (16,7 %), suchá kůže (16,7 %) a nauzea (11,1 %). Nežádoucími účinky stupně 3-4 byly snížená hladina fosfátů v krvi (11,1 %), dehydratace (5,6 %), zvýšení kreatininu v krvi (5,6 %) a zvýšená hladina glukózy (5,6 %). Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly dehydratace (5,6 %) a hyperglykemie (5,6 %). Nežádoucí účinek alopecie (všechny stupně) vedl ke snížení dávky (5,6 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k přerušení léčby byly zvracení (5,6 %), nauzea (5,6 %), suchost sliznic (5,6 %) a bolest hlavy (5,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u pediatrických pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace byly stomatitida (23,1 %) a průjem (12,8 %). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 3-4. Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly zvracení (2,6 %) a dehydratace (2,6 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k přerušení léčby byly zvracení (2,6 %) a dehydratace (2,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (všechny stupně) u pediatrických pacientů zařazených v intervenční klinické studii fáze II byly bolest břicha (33,7 %), bolest hlavy (30,3 %), průjem (28,1 %) a zvracení (24,7 %). Nežádoucími účinky stupně 3-4 byly zvýšení lipázy (3,4 %), snížení chuti k jídlu (1,1 %) a průjem (1,1 %). Závažnými nežádoucími účinky (všechny stupně) byly průjem (1,1 %), bolest hlavy (1,1 %) a vyrážka (1,1 %). U 9,0 % pacientů došlo k přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vyžadovaly přerušení léčby, byly zvracení (2,2 %), vyrážka (2,2 %) a průjem (2,2 %). Nežádoucí účinky (všechny stupně) vedoucí k trvalému ukončení léčby byly alopecie (2,2 %) a snížení chuti k jídlu (1,1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Seznam nežádoucích účinků je založen na údajích z retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace u 18 dospělých a 39 pediatrických pacientů, kteří byli léčeni alpelisibem v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*) s počáteční dávkou 250 mg u dospělých a 50 mg u pediatrických pacientů. Medián trvání expozice byl 42 měsíců (rozmezí: 3,4 až 74,8 měsíců). Seznam nežádoucích účinků je založen také na údajích z intervenční klinické studie fáze II u 89 pediatrických pacientů (včetně 82 pacientů ve věku 6 až < 18 let a 7 pacientů ve věku 2 až < 6 let), kteří byli léčeni alpelisibem s počáteční dávkou 50 mg, a mediánem trvání expozice přibližně 30 měsíců. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů seřazeny podle četnosti, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí klesající závažnosti. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četnosti dle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 8 Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem Vijoice

Nežádoucí účinky	Retrospektivní poolované údaje z EPIK-P1 a EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Kategorie nejvyšší četnosti u dospělých a pediatrických pacientů
	Dospělí pacienti n=18	Pediatrická populace n=39	Pediatrická populace n=89	
	Všechny stupně n (%)	Všechny stupně n (%)	Všechny stupně n (%)	
Poruchy imunitního systému				
Hypersenzitivita [#]	-	-	-	Časté
Poruchy metabolismu a výživy				
Hyperglykemie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Velmi časté
Snížená chuť k jídlu	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Velmi časté
Dehydratace	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Časté
Poruchy nervového systému				
Bolest hlavy	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy				
Průjem	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Velmi časté
Zvracení	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Velmi časté
Stomatitida ⁶	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Velmi časté
Nauzea	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Velmi časté
Bolest břicha	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
Vyrážka ³	-	-	10 (11,2)	Velmi časté
Dermatitida ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Velmi časté
Suchá kůže	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Velmi časté
Alopecie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Velmi časté
Akné ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Časté
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
Suchost sliznic ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Časté
Vyšetření⁷				
Snížení fosfátů v krvi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Velmi časté
Snížení vápníku v krvi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Velmi časté
Zvýšení kreatininu v krvi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Velmi časté
Zvýšení glykovaného hemoglobinu ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Velmi časté
Zvýšení glukózy	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Velmi časté
Zvýšení lipázy ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Velmi časté

Klasifikace dle CTCAE verze 4.03.

¹ Údaje z EPIK-P2 se vztahují k období léčby alpelisibem zahrnující pediatrické pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku alpelisibu, včetně pacientů, kteří přešli na léčbu alpelisibem po 16týdenním placebem kontrolovaném období.

² Hyperglykemie: zahrnuje hyperglykemii, zvýšení glykovaného hemoglobinu a zvýšení glukózy v krvi.

³ Vyrážka: zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a papulózní vyrážku. Vyrážka byla hlášena u 13,8 % dospělých pacientů léčených nedoporučenou dávkou 125 mg alpelisibu ve studii EPIK-P2.

⁴ Dermatitis: zahrnuje dermatitidu, polékový kožní výsev a ekzém.

⁵ Akné: zahrnuje akné a akneiformní dermatitidu.

⁶ Suchost sliznic: zahrnuje suchost v ústech a vulvovaginální suchost.

⁷ Četnosti laboratorních parametrů odrážejí podíl pacientů, u kterých se vyskytly nejhorší laboratorní hodnoty od zahájení léčby.

⁸ Pro tento parametr byly použity hodnoty korigované vápníkem.

⁹ Není dostupná klasifikace dle CTCAE.

¹⁰ Zvýšení lipázy byla hlášena u 23,8 % dospělých pacientů léčených nedoporučenou dávkou 125 mg alpelisibu ve studii EPIK-P2.

* Čtyřicet pacientů ve studii EPIK-P3 pokračovalo v léčbě alpelisibem v prospektivním období. Další bezpečnostní údaje z tříleté analýzy prospektivního období studie EPIK-P3, s dodatečným mediánem doby expozice 39,1 měsíce (rozmezí: 17-42 měsíců) neprokázaly další nežádoucí účinky nebo klinicky relevantní laboratorní abnormality.

Nežádoucí účinky hlášené mimo hodnocenou bezpečnostní populaci studií EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Kategorie četnosti je odhadnuta ze studie EPIK-P2 podle pokynů SmPC 2009 bod 4.8, *Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení*.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

U pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace, kteří měli alespoň jednu epizodu průjmu (10/57), byl medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně 61,3 týdnů (rozmezí: 3,3 až 123,1 týdnů) u dospělých a 12,4 týdnů (rozmezí: 2,4 až 133,4 týdnů) u pediatrických pacientů. Průjem stupně 2 (nejvyšší stupeň) byl hlášen u 2,6 % pediatrických pacientů. U 11,1 % dospělých pacientů byly ke zvládnutí příznaků průjmu použity přípravky k léčbě průjmu (viz bod 4.2).

U pediatrických pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, kteří měli alespoň jednu epizodu průjmu (25/89), byl medián doby do nástupu průjmu jakéhokoli stupně 14,1 týdnů (rozmezí: 0,1 až 71,1 týdnů). Průjem stupně 2 byl hlášen u 3,4 % pacientů a stupně 3 u 1,1 % pacientů. Nejvyšší stupeň byl stupeň 3. U 13,5 % pediatrických pacientů byly ke zvládnutí příznaků průjmu použity přípravky k léčbě průjmu (viz bod 4.2).

Alopecie

U dospělých pacientů zařazených do retrospektivních studií založených na přezkoumání zdravotnické dokumentace, kteří měli alespoň jednu epizodu alopecie (3/18), byl medián doby do nástupu alopecie jakéhokoli stupně 31,6 týdnů (rozmezí: 13,0 až 34,0 týdnů). U dospělých pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, léčených nedoporučenou dávkou alpelisibu 125 mg byla alopecie hlášena u 36,3 % pacientů.

U pediatrických pacientů zařazených do intervenční klinické studie fáze II, kteří měli alespoň jednu epizodu alopecie (11/89), byl medián doby do nástupu alopecie jakéhokoli stupně 40,4 týdnů (rozmezí: 3,6 až 110,6 týdnů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Nežádoucí účinky spojené s předávkováním v onkologické indikaci jsou konzistentní s bezpečnostním profilem alpelisibu a zahrnují hyperglykémii, nauzeu, astenii a vyrážku.

Léčba

Ve všech případech předávkování mají být zahájena obecná symptomatická a podpůrná opatření, pokud je to nutné. Pro přípravek Vijoice není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K), ATC kód: L01EM03

Mechanismus účinku

Alpelisib je α -specifický inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy třídy I (PI3K α). Mutace se získáním funkce (*gain-of-function mutation*) v genu kódujícím katalytickou α -podjednotku PI3K (PIK3CA) vede k aktivaci PI3K α a signální dráhy AKT, buněčné transformaci a tvorbě nádorů v modelech *in vitro* a *in vivo*.

Bylo zjištěno, že somatické aktivační mutace v PIK3CA, vedoucí k mozaikovému genotypu, indukují spektrum nadměrného růstu a malformací zahrnující širokou skupinu klinicky rozpoznatelných poruch souhrnně označovaných jako PROS.

Klinická účinnost a bezpečnost

EPIK-P1

Přípravek Vijoice byl hodnocen v retrospektivní studii založené na přezkoumání zdravotnické dokumentace u 57 pacientů ve věku od 2 let s PROS, kteří dostávali přípravek Vijoice v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*). Vhodní pacienti měli klinické projevy PROS, které byly ošetřujícím lékařem vyhodnoceny jako závažné nebo život ohrožující a vyžadující léčbu, a měli zdokumentované známky mutace v genu PIK3CA.

Studie EPIK-P1 zahrnovala 18 dospělých pacientů, u kterých byla doporučená dávka přípravku Vijoice 250 mg. Studie zahrnovala také 39 pediatrických pacientů (2 až < 18 let), z nichž 35 dostávalo doporučenou zahajovací dávku přípravku Vijoice 50 mg. Dvacet pět procent (25,6 %) pediatrických pacientů vyžadovalo během studie alespoň jedno navýšení dávky přípravku Vijoice.

Při zařazení do studie byl medián věku pacientů 14 let (rozmezí: 2 až 50 let). 19,3 % pacientů bylo ve věku 2 až < 6 let, 21,1 % bylo ve věku 6 až < 12 let, 28,1 % bylo ve věku 12 až < 18 let a 31,6 % bylo $\geq$ 18 let, 57,9 % byly ženy. Ze zařazených pacientů mělo 93,0 % kongenitální nadměrný růst a u 7,0 % se nadměrný růst projevil v časném dětství. Pacienti měli heterogenní projevy PROS, včetně syndromu kongenitálního lipomatózního přerůstání, vaskulárních malformací, epidermálních névů a skoliózy/skeletálních/spinálních anomálií (CLOVES; 73,7 %), syndromu megalencefalie kapilární malformace polymikrogyrie (MCAP; 14,0 %), Klippelova-Trenaunayova syndromu (KTS; 8,8 %), faciální infiltrující lipomatózy (FIL; 5,3 %), syndromu megalencefalie kapilární malformace (MCM; 1,8 %) a dalších (3,5 %). Sedm procent (7,0 %) pacientů mělo souběžné projevy CLOVES a MCAP.

Medián trvání expozice přípravku Vijoice byl 18,1 měsíců (rozmezí: 3,4 až 49,9 měsíců) u všech pacientů, 19,2 měsíců (rozmezí: 8 až 49,9 měsíců) u dospělých pacientů a 18 měsíců (rozmezí: 3,4 až 41,8 měsíců) u pediatrických pacientů. Sedmdesát devět procent (78,9 %) všech pacientů, 83,3 % dospělých pacientů a 76,9 % pediatrických pacientů dostávalo přípravek Vijoice déle než 12 měsíců.

Hlavním cílovým parametrem účinnosti pro studii byl podíl pacientů s radiologickou odpovědí v týdnu 24, jak bylo stanoveno nezávislým centrálním radiologickým hodnocením (ICRR), definovaným dosažením $\geq$ 20% snížení součtu měřitelného cílového objemu lézí (1 až 3 léze) oproti výchozí hodnotě, za předpokladu, že žádná z jednotlivých cílových lézí neměla $\geq$ 20% nárůst oproti výchozí hodnotě a při absenci progresu necílových lézí a bez nových lézí.

Další cílové parametry účinnosti zahrnovaly dobu trvání odpovědi (DOR), definovanou jako dobu od první zdokumentované odpovědi do doby první zdokumentované progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny.

Výsledky účinnosti u dospělých, pediatrických a všech pacientů jsou popsány v tabulce 9. Primární analýza byla provedena na podskupině populace splňující protokol (n=37), která zahrnovala 32 pacientů bez chybějící odpovědi v týdnu 24 (kompletní případová analýza).

Tabulka 9 Souhrn výsledků účinnosti ve studii EPIK-P1

Parametry účinnosti	Dospělí pacienti	Pediatrická populace	Všichni pacienti
Primární analýza^{1, 2}			
Respondéři v týdnu 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95% CI	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Trvání odpovědi (DOR)			
Medián v měsících (rozmezí)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 měsíců	40	71	58
% ≥ 12 měsíců	20	71	50
NR: Nedosaženo +: cenzorované sledování ¹ 81 % pacientů mělo 1 cílovou lézi, 16 % mělo 2 cílové léze a 3 % mělo 3 cílové léze ve výchozím stavu. ² Podle ICRR.			

Dva pediatričtí pacienti vyžadovali operaci kvůli klinické progresi onemocnění (radiologicky nepotvrzeno) po týdnu 24. U žádného pacienta se během studie neobjevila nová léze při užívání přípravku Vijoice. Na konci studie 91,2 % všech pacientů (88,9 % dospělých a 92,3 % pediatrických pacientů) stále užívalo přípravek Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 je multicentrická, otevřená, intervenční studie fáze II (předchází jí retrospektivní neintervenční období) u dospělých a pediatrických pacientů se závažnými nebo život ohrožujícími komplikacemi PROS, kteří byli léčeni přípravkem Vijoice v rámci programu použití ze soucitu (*compassionate use*), účastnili se studie EPIK-P1 a pokračovali v léčbě alpelisibem po ukončení studie EPIK-P1. Jednalo se především o studii bezpečnosti, která zahrnovala některé sekundární cílové parametry účinnosti. Medián doby trvání expozice přípravku Vijoice byl 6,7 let (rozmezí: 0,4 až 9,5).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vijoice u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě PROS v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) P/0412/2022 pro schválenou indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika alpelisibu ve formě potahovaných tablet byla hodnocena u pacientů ve věku od 2 let s PROS užívajících perorálně dávky v rozmezí od 50 mg do 250 mg denně po jídle.

Absorpce

Po perorálním podání alpelisibu s jídlem byl medián doby dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) 3,0 hodiny. Jídlo ovlivňuje absorpci alpelisibu ve vysokých dávkách a přípravek Vijoice má být užíván ihned po jídle každý den přibližně ve stejnou dobu (viz body 4.2 a 6.6).

Relativní biologická dostupnost

Nebylo prokázáno, že rozdrcená potahovaná tableta podávaná jako perorální suspence ve vodě je bioekvivalentní k intaktní potahované tabletě. V komparativní studii relativní biologické dostupnosti při dávce 300 mg doporučené v onkologické indikaci však rozdrcená suspenze vykazovala podobnou expozici jako intaktní tablety (poměr $C_{\max}$ 1,00; poměr AUC 0,96), což naznačuje, že nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v expozici.

Potahované tablety alpelisibu v dávce 50 mg jsou bioekvivalentní ke granulím alpelisibu v dávce 50 mg podaným v nasyceném stavu po nízkokalorickém jídle (LFLC), což naznačuje, že není klinicky významný rozdíl v rychlosti a rozsahu vstřebávání alpelisibu z těchto dvou lékových forem při podávání po jídle.

Vliv potravy

Vstřebávání alpelisibu je ve vysokých dávkách ovlivněno potravou. U zdravých dospělých dobrovolníků při jednotlivé perorální dávce 300 mg alpelisibu doporučené v onkologické indikaci ve srovnání se stavem na lačno zvýšilo jídlo s vysokým obsahem tuku a kalorií (*High-Fat High-Calorie*, HFHC) AUC_{inf} o 73 % a $C_{\max}$ o 84 % a LFLC jídlo zvýšilo AUC_{inf} o 77 % a $C_{\max}$ o 145 %. Potenciální příčinou vlivu potravy je zvýšení rozpustnosti v trávicím traktu žlučí, která je vylučována v reakci na příjem potravy nezávisle na obsahu tuku nebo kalorií v jídle.

Po jednorázové perorální dávce alpelisibu 50 mg ve formě granulí užívané s LFLC jídlem nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv potravy na farmakokinetiku alpelisibu ve srovnání s podáním nalačno (viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Vijoice 50 mg granule v sáčku).

Distribuce

Alpelisib se váže na proteiny ve středně velké míře s volnou frakcí 10,8 % bez ohledu na koncentraci. Alpelisib byl rovnoměrně rozdělen mezi červené krvinky a plazmu s průměrným poměrem krve k plazmě *in vivo* 1,03. Protože alpelisib je substrátem lidských efluxních transportérů, neočekává se, že by u člověka došlo k přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Distribuční objem alpelisibu v ustáleném stavu po perorálním podání (V_{ss}/F) byl u referenčního pacienta s PROS (žena, normální funkce ledvin, 61 kg) odhadnut pomocí populačního PK modelování na přibližně 136 litrů.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že hlavní metabolickou cestou je chemická a enzymatická hydrolýza amidu za vzniku metabolitu BZG791, s následnou hydroxylací zprostředkovanou CYP3A4. K hydrolýze alpelisibu dochází systémově jak chemickým rozkladem, tak enzymatickou hydrolýzou široce exprimovanými vysokokapacitními enzymy (esterázy, amidázy, cholinesterázy), které nejsou omezeny pouze na játra. Metabolity vznikající v důsledku metabolizace zprostředkované CYP3A4 a glukuronidy činily ~15 % dávky; BZG791 představoval ~40 - 45 % dávky. Zbytek dávky, který byl nalezen jako nezměněný alpelisib v moči a stolici, byl buď vyloučen jako alpelisib, nebo nebyl absorbován.

Eliminace

Poločas alpelisibu byl u referenčního pacienta s PROS (žena, normální funkce ledvin, 61 kg) odhadnut pomocí populačního farmakokinetického (PK) modelování na 7,7 hodin.

Ve studii hmotnostní rovnováhy (*mass-balance study*) u člověka po perorálním podání byl alpelisib a jeho metabolity primárně nalezeny ve stolici (81 %) jako alpelisib, nebo byl metabolizován jako BZG791. Vylučování močí je nižší (13,5 %), přičemž 2 % tvoří nezměněný alpelisib. Po jednorázové perorální dávce [^{14}C] alpelisibu se 94,5 % celkové podané radioaktivní dávky vyloučilo za 8 dnů.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární s ohledem na dávku a čas při podání po jídle v rozmezí dávek 30 až 450 mg. Po opakovaných dávkách je expozice alpelisibu (AUC) v ustáleném stavu pouze mírně vyšší než po podání jednotlivé dávky, s průměrnou kumulací 1,3 až 1,5 při denním podávání.

Metabolická interakce

Substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6

Ze studie lékových interakcí, ve které byly podány opakované dávky 300 mg alpelisibu současně s jednorázovou dávkou citlivých substrátů CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) a CYP2B6 (bupropion) v kombinaci (ve formě koktejlu), je patrné, že neexistuje žádná klinicky významná PK interakce. Údaje týkající se substrátu CYP2B6 (bupropion) mají být vzhledem k malé velikosti vzorku interpretovány s opatrností.

U zdravých jedinců zvýšilo současné podávání substrátu CYP2C9 (S-warfarin) s opakovanými dávkami 300 mg alpelisibu v ustáleném stavu expozici S-warfarinu v průměru o 34 % pro AUC_{inf} a o 19 % pro C_{max} v porovnání s podáváním S-warfarinu samotného. To naznačuje, že alpelisib je slabým inhibitorem CYP2C9.

Ve studii lékové interakce s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4 a P-gp, u pacientů s pokročilými solidními nádory, se AUC snížila o 11,2 %. Z výsledků hodnocení je patrné, že se neočekávají žádné klinicky významné změny ve spojitosti se substráty CYP3A4.

Induktory CYP3A4

Ve studii lékové interakce se potvrdilo, že při souběžném podávání alpelisibu a rifampicinu, silného induktoru CYP3A4, existuje klinicky významná PK interakce mezi alpelisibem a silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Interakce s transportéry

Na základě údajů *in vitro* nelze vyloučit alpelisibem (a/nebo jeho metabolitem BZG791) vyvolanou inhibici renálního transportéru organických aniontů OAT3 při podání v terapeutické dávce.

Alpelisib vykazoval pouze slabou *in vitro* inhibici vůči široce exprimovaným efluxním transportérům (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transportérům pro jaterní vychytávání (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) a transportérům pro vychytávání v ledvinách (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Protože nevázané systémové koncentrace v ustáleném stavu (nebo koncentrace na vstupu do jater) jsou jak při terapeutické, tak při maximálně tolerované dávce výrazně nižší než experimentálně stanovené nevázané inhibiční konstanty nebo IC₅₀, nebude se inhibice promítat do klinické významnosti. Vzhledem k vysokým koncentracím alpelisibu ve střevním lumen nelze zcela vyloučit účinek na střevní P-gp a BCRP.

Zvláštní populace

Vliv věku a pohlaví

Populační PK analýzy dle údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS ukázaly, že vliv věku a pohlaví na systémovou expozici alpelisibu nevyžaduje úpravu dávky.

Vliv tělesné hmotnosti

Populační PK analýzy založené na údajích od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a od dospělých a pediatrických pacientů s PROS naznačují, že zdánlivá clearance a distribuční objem alpelisibu se zvyšují s tělesnou hmotností. V důsledku toho je nižší tělesná hmotnost spojena s vyšší systémovou expozicí, zatímco vyšší tělesná hmotnost je při stejné dávce spojena s nižší expozicí. Na základě dostupných údajů není rozsah tohoto účinku považován za klinicky významný a neodůvodňuje úpravu dávky u dospělých pacientů s PROS.

Pediatrická populace (mladší 18 let)

Pozorované PK údaje v ustáleném stavu u pediatrických pacientů s PROS naznačují jasný vliv tělesné hmotnosti na expozici alpelisibu. U pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let léčených alpelisibem v dávce 50 mg jednou denně se průměrná hodnota AUC_{24h} v ustáleném stavu snížila z přibližně 7 250 ng·h/ml u pacientů < 30 kg na 2 540 ng·h/ml u pacientů ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ pokles), zatímco průměrná hodnota $C_{max,ss}$ se snížila z přibližně 747 ng/ml na 300 ng/ml ($\approx 60\%$ pokles).

Farmakokinetika alpelisibu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Starší pacienti

Na základě populační PK analýzy u pacientů s nádorovým onemocněním a pacientů s PROS, která zahrnovala 174 pacientů s nádorovým onemocněním ve věku od 65 let, s maximálním věkem 87 let, se nepředpokládá žádný klinicky významný vliv věku na systémovou expozici alpelisibu. Pro starší pacienty s PROS nejsou k dispozici žádné PK údaje.

Rasa/Etnicita

Populační farmakokinetická (PK) analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 542 pacientů bělošské populace, 107 pacientů asijského původu, 12 pacientů černé rasy nebo afroamerického původu, 21 pacientů jiné rasy a 15 pacientů neznámé rasy, nenaznačuje žádný klinicky relevantní vliv etnicity na systémovou expozici alpelisibu.

Populační farmakokinetická (PK) analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 105 pacientů hispánského nebo latinskoamerického původu, 523 pacientů nehispanického ani latinskoamerického původu a 69 pacientů neznámé etnického původu, nenaznačuje žádný klinicky významný vliv etnického původu na systémovou expozici alpelisibu.

Porucha funkce jater

PK studie u dospělých účastníků s normální funkcí jater nebo s poruchou funkce jater ukázala, že středně těžká a těžká porucha funkce jater nemá klinicky významný vliv na expozici alpelisibu (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla maximální expozice alpelisibu srovnatelná s expozicí u zdravých dobrovolníků (C_{max} GMR [poměr geometrických průměrů] = 1,00 a celková expozice alpelisibu byla přibližně o 26 % vyšší (AUC_{last} GMR = 1,26, AUC_{inf} GMR = 1,25).

Porucha funkce ledvin

Populační PK analýza údajů od dospělých pacientů s nádorovým onemocněním a dospělých a pediatrických pacientů s PROS, která zahrnovala 433 pacientů s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin ($eGFR 60$ až < 90 ml/min/1,73 m²) / ($Cl_{cr} 60$ až < 90 ml/min) a 66 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR 30$ až < 60 ml/min/1,73 m²), naznačuje, že lehká a středně těžká porucha funkce ledvin nemá žádný vliv na expozici alpelisibu, který by vyžadoval úpravu dávky. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné PK údaje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání

Většina pozorovaných účinků alpelisibu byla spojena s farmakologickou aktivitou alpelisibu jako p110 α specifického inhibitoru dráhy PI3K, jako je vliv na homeostázu glukózy vedoucí k hyperglykemii a riziko zvýšeného krevního tlaku. Kostní dřev a lymfatická tkáň, pankreas a některé reprodukční orgány u obou pohlaví byly hlavními cílovými orgány pro nežádoucí účinky. Ve 4týdenních nebo 13týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání, zahájených u 8 až 10týdenních potkanů, byly pozorovány degenerativní účinky na řezácích a růstových ploténkách kostí. Na úrovni bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) ve 4týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání byly hladiny expozice 1,3násobkem a 2,5násobkem odhadované expozice (AUC) u dospělých a pediatrických pacientů při doporučené dávce 250 a 50 mg/den. V 13týdenních studiích toxicity po opakovaném podávání byly hladiny expozice 0,2násobkem a 0,3násobkem odhadované expozice (AUC) u dospělých a pediatrických pacientů při doporučené dávce 250 mg/den, respektive 50 mg/den. Nežádoucí účinky na kostní dřev, růstové ploténky kostí, řezáky a lymfatickou tkáň byly obecně po ukončení léčby reverzibilní. Nežádoucí účinky na pankreas a reprodukční orgány plně neodezněly, ale byla zde tendence k jejich ústupu. V rámci exploratorních studií na potkanech byly zjištěny důkazy o zánětlivých změnách kůže. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly nežádoucí účinky pozorovány při klinicky relevantních dávkách na základě AUC.

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti

In vitro inhibice hERG kanálů (IC₅₀ 9,4 μ M, což odpovídá přibližně 4,2 μ g/ml volné látky) byla prokázána při koncentracích ~21násobně a ~31násobně vyšších, než je odhadovaná maximální (vrcholová) plazmatická koncentrace nevázaného alpelisibu u člověka při doporučených maximálních dávkách alpelisibu pro dospělé a děti 250 mg/den (dospělí) nebo 50 mg/den (věk 2 až 5 let). U psů nebyl pozorován žádný významný elektrofyzilogický účinek.

Kancerogenita a genotoxicita

Alpelisib nebyl kancerogenní ve dvouleté studii kancerogenity provedené na potkanech při denním perorálním podávání sondou v dávkách až 4 mg/kg (přibližně 0,3násobek klinické expozice u pacientů při nejvyšší doporučené dávce 250 mg/den na základě AUC).

Výsledky standardních studií genotoxicity *in vitro* s alpelisibem byly negativní. Alpelisib nebyl genotoxický u potkanů ve studii toxicity po opakovaném podávání, kde byla integrována analýza mikrojader, až do úrovně expozice přibližně 2,6násobně a 5násobně vyšší než je odhadovaná expozice (AUC) u člověka při doporučené dávce alpelisibu 250 nebo 50 mg/den, v uvedeném pořadí.

Reprodukční toxicita

Embryofetální vývojové studie u potkanů a králíků prokázaly, že perorální podání alpelisibu během organogeneze vyvolává embryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu. U potkanů a králíků byla po prenatální expozici alpelisibu pozorována zvýšená incidence pre- a postimplantačních ztrát, snížená hmotnost plodu a zvýšená incidence fetálních abnormalit (rozšíření mozkových komor, snížená osifikace kostí a kostní malformace) při expozici nižší než je průměrná expozice očekávaná u dospělých pacientů léčených alpelisibem v dávce 250 mg/den, indikující potenciální klinický význam.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány nežádoucí účinky na reprodukční orgány, jako jsou vaginální nebo děložní atrofie a nepravidelnost estrálního cyklu u potkanů, snížená hmotnost prostaty a varlat u potkanů a psů a atrofie prostaty u psů při klinicky relevantních dávkách na základě AUC.

Ve studiích fertility provedených u samců a samic potkanů byly pozorovány podobné účinky na fertilitu. U samic byly pozorovány zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty, které vedly ke snížení počtu implantačních míst a živých embryí, při hladinách expozice (AUC) odpovídajících přibližně dvojnásobku doporučené dávky pro dospělého člověka, která je 250 mg/den. U samců nebyla fertilita a reprodukční schopnost, včetně počtu spermií a parametrů motility, ovlivněna při hladinách expozice odpovídajících odhadované expozici (AUC) u člověka při doporučené dávce pro dospělého pacienta 250 mg/den. Nicméně při hladinách expozice (AUC) odpovídajících nebo nižších než je dávka pro dospělého člověka 250 mg/den, se hmotnosti přídatných pohlavních žláz (semenné vajíčky, prostata) snížily a mikroskopicky korelovaly s atrofií a/nebo sníženou sekrecí prostaty a semenných vajíček.

Fototoxicita

Test fototoxicity *in vitro* na buněčné linii myších fibroblastů Balb/c 3T3 neidentifikoval relevantní fototoxický potenciál alpelisibu.

Studie na juvenilních zvířatech

Ve studii toxicity na juvenilních potkanech trvající 9 týdnů, zahájené u 7denních zvířat, vedla hodnota NOAEL 6 mg/kg/den k nižším hladinám expozice (AUC) než u pediatrických pacientů při doporučené dávce 50 mg/den. Při dávce 20 mg/kg/den (2,2 až 4,2násobek odhadované expozice [AUC] u pediatrických pacientů při doporučené dávce 50 mg/den), byly pozorovány nežádoucí a ireverzibilní účinky na ledviny. Ty zahrnovaly minimální až středně závažné zvýšení vaskulární a perivaskulární extracelulární depozice v malých cévách a minimální až středně těžkou tubulární degeneraci/regeneraci v oblasti renální papily a dřeně. Na konci doby zotavení byly pozorovány odpovídající minimálně zvýšené koncentrace močovinového dusíku v séru. Na základě mezidruhového srovnání postnatálního vývoje ledvin se neočekává, že by tyto účinky byly klinicky relevantní pro pacienty ve věku 2 let a starších.

Kromě toho byla při dávce 20 mg/kg/den pozorována nižší tělesná hmotnost, snížené přírůstky tělesné hmotnosti, opožděné pohlavní dospívání u samců a zkrácená délka stehenních kostí. Nebyly však zjištěny žádné histopatologické nálezy v kostech, včetně růstové ploténky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Mannitol (E 421)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza (E 464)
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky z PET/Al/PE (polyethylentereftalát/hliník/polyethylen) fólie.

Balení obsahuje 28 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k přípravě a podání granulí pro perorální užití

Pacientům, kterým je předepsána denní dávka 50 mg, mají být granule přípravku Vijoice podávány jedním z následujících způsobů:

- Obsah jednoho sáčku vysypte přímo na jazyk a zapijte přibližně 50 až 150 ml vody. V případě potřeby vypláchněte ústa další vodou a spolkněte, abyste se ujistili, že v ústech nezůstaly žádné částice.
- Obsah jednoho sáčku vysypte do hrnku. Přidejte 5 až 15 ml nápoje (pouze voda, mléko nebo jablečná šťáva) nebo měkké stravy (pouze jablečné pyré nebo jogurt) a směs ihned podejte. Hrnek vypláchněte přibližně 10 až 40 ml stejného nápoje nebo měkké stravy. Směs ihned podejte a ujistěte se, že je podána celá dávka. Pokud zůstanou v hrnku zbylé částice, opakujte postup, dokud není podána celá dávka.

Pokud směs není podána do 2 hodin po přípravě, zlikvidujte ji.

Návod k přípravě a podání granulí pomocí výživové sondy

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat, lze přípravek Vijoice podávat výživovou sondou. Granule přípravku Vijoice se podávají silikonovou nebo polyuretanovou nazogastrickou sondou o průměru 8-12 Fr (maximální hodnocená délka sondy: 160 cm) nebo silikonovou gastrickou sondou o průměru 12-24 Fr (maximální hodnocená délka sondy: 3,5 cm) (viz bod 4.2).

Granule přípravku Vijoice se připravují a podávají následujícím způsobem:

- Obsah jednoho sáčku vysypte do hrnku. Přidejte 20 ml vody a míchejte lžící, dokud nevznikne směs. Směs připravujte pouze s vodou.
- Ihned po přípravě natáhněte suspenzi z hrnku do stříkačky a podávejte ji pomocí výživové sondy.
- Po podání granulí sondou přidejte do stejného hrnku přibližně 20 ml vody. Tekutinu míchejte stejnou lžičkou, aby se zbývající částice znovu suspendovaly. Natáhněte obsah do stejné stříkačky a podejte jej výživovou sondou. Pokud zůstanou v hrnku zbylé částice, tento krok opakujte.
- Pokud není směs podána do 60 minut po přípravě, zlikvidujte ji.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2042/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST SPLNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNĚNOU REGISTRACI**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále potvrdit účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku alpelisibu v léčbě dospělých a pediatrických pacientů s onemocněním ze spektra nadměrného růstu souvisejícího s mutací genu PIK3CA (PROS), má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky z jednoramenné klinické studie fáze II CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31. prosince 2032

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vijoice 50 mg potahované tablety
alpelisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg alpelisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 tablet
Zásoba na 28 dní při denní dávce 50 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2042/001 28 potahovaných tablet o síle 50 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vijoice 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vijoice 50 mg tablety
alpelisib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte jednu tabletu okamžitě po jídle.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 125MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vijoice 125 mg potahované tablety
alpelisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg alpelisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

28 tablet
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 125 mg**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2042/002 28 potahovaných tablet o síle 125 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vijoice 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 125MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vijoice 125 mg tablety
alpelisib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte jednu tabletu okamžitě po jídle.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG a 200MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vijoice 50 mg potahované tablety
Vijoice 200 mg potahované tablety
alpelisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg nebo 200 mg alpelisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 tablet o síle 50 mg
28 tablet o síle 200 mg
Zásoba na 28 dní při denní dávce 250 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2042/003 28 potahovaných tablet o síle 50 mg + 28 potahovaných tablet o síle 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG A 200MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vijoice 50 mg tablety
Vijoice 200 mg tablety
alpelisib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte obě tablety v barevném řádku okamžitě po jídle.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vijoice 50 mg granule v sáčku
alpelisib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje 50 mg alpelisibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 50 mg**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2042/004 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vijoice 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vijoice 50 mg granule
alpelisib
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vijoice 50 mg potahované tablety
Vijoice 125 mg potahované tablety
Vijoice 200 mg potahované tablety
alpelisib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vijoice a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vijoice užívat
3. Jak se přípravek Vijoice užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vijoice uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vijoice a k čemu se používá

Co je přípravek Vijoice

Přípravek Vijoice obsahuje léčivou látku alpelisib, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K).

K čemu se přípravek Vijoice používá

Přípravek Vijoice se používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 2 let se závažnými nebo život ohrožujícími projevy onemocnění ze spektra nadměrného růstu souvisejícího s genem PIK3CA (anglická zkratka onemocnění je PROS). PROS zahrnuje širokou škálu vzácných poruch, které způsobují nekontrolovatelný nadměrný růst částí těla v důsledku určitých změn (mutací) v genu zvaném PIK3CA.

Tento gen vede k tvorbě proteinu (bílkoviny), který dává buňkám těla pokyn k růstu a dělení. Změny v genu způsobují nesprávné fungování tohoto proteinu, což následně podporuje abnormální růst a dělení buněk.

Jak přípravek Vijoice účinkuje

Přípravek Vijoice blokuje účinky enzymů (proteinů) zvaných fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Tyto enzymy pomáhají abnormálním buňkám, aby rostly a dělily se. Blokováním jejich účinku může přípravek Vijoice omezit nekontrolovatelný růst a šíření abnormálních buněk a pomoci tak omezit nadměrný růst tkáně a příznaky onemocnění u pacientů.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Vijoice účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vijoice užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře, protože se mohou lišit od obecných informací v této příbalové informaci. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Neužívejte přípravek Vijoice

- jestliže jste alergický(á) na alpelisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vijoice se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se Vás týká jakákoli z následujících možností před užitím přípravku Vijoice, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- jestliže jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci, včetně
 - o Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) (velmi závažná reakce s příznaky podobnými chřipce a bolestivou vyrážkou postihující kůži, ústa, oči a genitálie);
 - o multifornního erytému (EM), (kožní reakce, která způsobuje červené skvrny nebo ložiska na kůži, které mohou vypadat jako terč s tmavě červeným středem obklopeným světlejšími červenými kruhy);
 - o lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (kožní reakce spojená s horečkou, otokem obličeje, zvětšenými mízními uzlinami a poškozením ledvin nebo jater), nebo
 - o toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (závažná kožní reakce; mezi možné příznaky patří zarudnutí kůže, tvorba puchýřů na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka, vyrážka).
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) vysokou hladinu cukru v krvi nebo cukrovku (nebo známky zvýšené hladiny cukru v krvi, jako je nadměrná žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, větší množství moči než obvykle, únava, pocit na zvracení, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti).

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Vijoice projeví kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- Vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, točení hlavy, závrať, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otoky tváře nebo hrdla, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže (možné známky závažných alergických reakcí).
- Nové nebo měnící se problémy s dýcháním zahrnující obtížné nebo bolestivé dýchání, kašel, zrychlené dýchání, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže, škytavku (možné známky neinfekčního zánětlivého poškození plic (pneumonitidy) nebo zápalu plic).
- Zvýšená žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, únava, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, ovocný zápach dechu, potíže s dýcháním, suchá nebo zarudlá kůže, což mohou být známky zvýšené hladiny cukru v krvi (hyperglykemie) a s tím spojených komplikací.
- Vyrážka, zarudnutí kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, někdy spojené s horečkou (možné známky jednoho z následujících kožních onemocnění: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), multifornní erytém (EM), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)).
- Těžký průjem nebo silná bolest břicha nebo stolice s přítomností hlenu nebo krve, což mohou být známky zánětu střeva (kolitida).

Lékař možná bude muset léčit tyto příznaky, dočasně přerušit léčbu, snížit dávku nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Vijoice (viz “Kolik přípravku Vijoice užívat” v bodě 3).

Ujistěte se, že si budete pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi před zahájením léčby, během léčby a po ukončení léčby přípravkem Vijoice.

- Lékař Vám poradí, jakým způsobem, kdy a kde podstupovat krevní testy před zahájením léčby přípravkem Vijoice a pravidelně během léčby, aby bylo možné sledovat hladinu cukru v krvi. Na základě výsledků Vám může předepsat lék na snížení hladiny cukru v krvi, dočasně přerušit nebo snížit dávkování přípravku Vijoice, nebo léčbu přípravkem Vijoice trvale ukončit.
- Léčba přípravkem Vijoice může být zahájena pouze tehdy, pokud je hladina cukru v krvi v přijatelném rozmezí, protože přípravek Vijoice může hladiny cukru v krvi zvyšovat (hyperglykémie), což může být závažné a může vyžadovat léčbu.
- Pokud máte před zahájením léčby přípravkem Vijoice určité zdravotní problémy, jako je vysoká hladina cukru v krvi, cukrovka, obezita nebo věk nad 75 let, bude nutné hladinu cukru v krvi během prvních týdnů léčby přípravkem Vijoice sledovat častěji. Poté bude třeba testy provádět alespoň jednou měsíčně, v závislosti na hladině cukru v krvi.

Děti a dospívající

Přípravek Vijoice není určen k použití u dětí mladších 2 let. Dlouhodobé účinky přípravku Vijoice na růst a vývoj u dětí od 2 let a dospívajících nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Vijoice

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To zahrnuje především:

- cyklosporin, přípravek používaný k ovlivnění imunitního systému
- rifampicin, přípravek k léčbě tuberkulózy a dalších závažných infekcí
- karbamazepin a fenytoin, přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů (záchvatů křečí)
- třezalka tečkovaná (také známo jako *Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a dalších onemocnění

Porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je Váš léčivý přípravek jedním z výše uvedených.

Těhotenství

Přípravek Vijoice nemají užívat těhotné ženy a ani ženy, které mohou být těhotné. Přípravek Vijoice může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař ověří, zda nejste těhotná, a v případě potřeby může před zahájením léčby přípravkem Vijoice provést těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda přípravek Vijoice přechází do mateřského mléka. Proto během léčby tímto přípravkem a po dobu nejméně 1 týdne po podání poslední dávky nekojte.

Antikoncepce u žen

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Vijoice používat účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda přípravek Vijoice snižuje účinnost hormonální antikoncepce. Pokud používáte hormonální antikoncepci, máte také současně používat bariérovou metodu antikoncepce. Porad'te se svým lékařem, jaká metoda antikoncepce pro Vás bude vhodná. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná po zahájení léčby přípravkem Vijoice, okamžitě informujte svého lékaře.

Antikoncepce u mužů

Během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby mají muži při pohlavním styku používat kondom. Pokud se Vaše partnerka domnívá, že otěhotněla během Vaší léčby přípravkem Vijoice, je třeba, aby okamžitě informovala svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčba přípravkem Vijoice může způsobovat únavu nebo rozmazané vidění. Během léčby přípravkem Vijoice buďte při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů opatrný(á).

Přípravek Vijoice obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Vijoice užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Kolik přípravku Vijoice užívat

Obvyklá zahajovací dávka přípravku Vijoice pro dospělé je 250 mg jednou denně. Obvyklá zahajovací dávka přípravku Vijoice pro dospívající a děti (ve věku od 2 let) je 50 mg jednou denně. Lékař rozhodne, jaká dávka je pro Vás vhodná.

V závislosti na předepsané dávce budete užívat následující počet tablet:

- dávka 50 mg: jedna tableta o síle 50 mg
- dávka 125 mg: jedna tableta o síle 125 mg
- dávka 250 mg: jedna tableta o síle 200 mg a jedna tableta o síle 50 mg

V závislosti na tom, jak Vaše tělo reaguje na léčbu přípravkem Vijoice, může lékař upravit dávku přípravku Vijoice (viz bod 2). Je velmi důležité řídit se pokyny svého lékaře. Pokud máte určité nežádoucí účinky, může lékař snížit dávku, přerušit na určitou dobu léčbu, nebo léčbu ukončit.

Kdy užívat přípravek Vijoice

Tablety přípravku Vijoice se dodávají v baleních obsahujících blistrové karty. Každá blistrová karta ukazuje tabletu/tablety, které se mají užít v jednotlivé dny v týdnu. Postupujte dle pokynů na blistrové kartě.

Přípravek Vijoice užívejte jednou denně, ihned po jídle. Užívání přípravku Vijoice každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte lék užívat.

Jak užívat přípravek Vijoice

Tablety přípravku Vijoice se mají polykat vcelku, nemají se kousat nebo púlit.

Nesmí se užívat tablety rozlomené, prasklé nebo jiným způsobem poškozené, protože není jistota, že bude užita celá dávka. Pokud nemůžete tablety polykat, můžete užívat přípravek Vijoice ve formě suspenze (to znamená smíchané s vodou) takto:

- Vložte tabletu/tablety přípravku Vijoice do hrnku s 50 až 150 ml vody a nechte asi 5 minut odstát, než tabletu/tablety rozdrťíte. **Používejte pouze vodu.**
- Tabletou/tablety rozdrťíte lžičkou a míchejte, dokud se nerozpustí. Suspenze bude zakalená a můžete pozorovat kousky tablet.
- **Suspenzi ihned vypijte.**
- Do stejného hrnku přidejte asi 20 až 50 ml vody a míchejte stejnou lžičkou. Poté vypijte celý obsah hrnku, abyste zajistil(a) užití celé dávky. V případě potřeby tento krok opakujte.
- Veškerou suspenzi přípravku Vijoice, která není užita do 60 minut po přípravě, zlikvidujte.

Podávání přípravku Vijoice pomocí výživové sondy

Pacientům, kteří nemohou polykat tablety nebo nemohou užívat suspenzi přípravku Vijoice, lze přípravek Vijoice podávat pomocí různých výživových sond. Typ sondy určí lékař. Tablety se musí připravit jako suspenze (to znamená smíchané s vodou) následovně:

- Vložte tabletu/tablety přípravku Vijoice do hrnku s 40 ml vody a nechte ji asi 5 minut odstát, než tabletu/tablety rozdrťíte. **Používejte pouze vodu.**

- Tablet (tablety) rozdrťte lžičkou a míchejte, dokud se nerozpustí. Suspenze bude zakalená a můžete pozorovat kousky tablet.
- Natáhněte směs z hrnku do stříkačky a ihned ji podejte sondou.
- Do stejného hrnku přidejte asi 40 ml vody a míchejte stejnou lžičkou. Poté natáhněte celý obsah z hrnku do stejné stříkačky a podávejte sondou. Tento krok opakujte, pokud ve stříkačce nebo v hrnku zůstanou kousky tablet.
- Veškerou suspenzi přípravku Vijoice, která není podána do 60 minut po přípravě, zlikvidujte.

Jak dlouho užívat přípravek Vijoice

Užívejte přípravek Vijoice tak dlouho, jak Vám sdělí lékař.

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce nebo roky. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby ověřil, zda má léčba požadovaný účinek.

Pokud máte otázky, jak dlouho užívat přípravek Vijoice, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vijoice, než jste měl(a)

U osob, které užily příliš mnoho tablet přípravku Vijoice, se objevily účinky, kterou jsou známými nežádoucí účinky alpelisibu, jako jsou vysoké hladiny cukru v krvi, pocit na zvracení, únava a vyrážka. Jestliže jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet nebo pokud někdo jiný užil Váš přípravek nedopatřením, ihned kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici a požádejte o radu. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vijoice

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Vijoice, můžete ji stále užít ihned po jídle do 9 hodin od původního času. Pokud si vzpomenete po více než 9 hodinách, dávku pro tento den vynechejte. Následující den užijte dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud po dávce přípravku Vijoice zvracíte

Pokud po užití tablety/tablet přípravku Vijoice zvracíte, neužívejte žádné další tablety až do další naplánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vijoice

Ukončení léčby přípravkem Vijoice může způsobit zhoršení Vašeho onemocnění. Nepřestávejte užívat přípravek Vijoice, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání přípravku Vijoice, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli závažný nežádoucí účinek, **přestaňte tento přípravek užívat a neprodleně informujte svého lékaře.**

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- Vysoká hladina cukru v krvi, také nazývaná hyperglykémie. Mezi možné příznaky patří: silný pocit žízně, častější močení než obvykle nebo větší množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- Závažné alergické reakce. Mezi možné známky patří: vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, točení hlavy, závrať, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otok tváře a/nebo hrdla, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří následující níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Průjem
- Zvracení
- Afty nebo vředy v ústech, spojené se zánětem dásní (*stomatitida*)
- Pocit na zvracení
- Bolest břicha
- Vyrážka
- Zánět kůže s vyrážkou (*dermatitida*)
- Suchá kůže
- Vypadávání nebo řednutí vlasů (*alopecie*)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- Dehydratace
- Akné
- Svědění (*pruritus*)
- Suchá sliznice

Během léčby přípravkem Vioice mohou být změněné výsledky některých krevních testů:

Velmi časté:

- Nízká hladina fosforu nebo vápníku v krvi (snížení fosforu, snížení vápníku)
- Vysoká hladina kreatininu nebo cukru v krvi (zvýšení kreatininu, zvýšení glukózy)
- Vysoká hladina glykovaného hemoglobinu v krvi (marker hladiny cukru v krvi za posledních 8 až 12 týdnů)
- Vysoké hladiny enzymu lipázy v krvi (zvýšení lipázy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vioice uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistrové kartě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vijoice obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Vijoice je alpelisib.
- Jedna 50mg potahovaná tableta přípravku Vijoice obsahuje 50 mg alpelisibu.
- Jedna 125mg potahovaná tableta přípravku Vijoice obsahuje 125 mg alpelisibu.
- Jedna 200mg potahovaná tableta přípravku Vijoice obsahuje 200 mg alpelisibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza (E 460), mannitol (E 421), sodná sůl karboxymethylškrobu (viz bod 2 „Přípravek Vijoice obsahuje sodík“), hypromelóza (E 464), magnesium-stearát (E 470b).
 - Potahovaná vrstva tablety: Hypromelóza (E 464), červený oxid železitý (platí pouze pro síly 50 mg a 200 mg) a žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), mastek (E 553b).

Jak přípravek Vijoice vypadá a co obsahuje toto balení

Vijoice 50 mg potahované tablety jsou světle žluté, kulaté tablety, s vyraženým označením „C7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližný průměr: 7 mm.

Vijoice 125 mg potahované tablety jsou tmavě žluté, oválné tablety, s vyraženým označením „Y7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg potahované tablety jsou světle žluté, oválné tablety, s vyraženým označením „CL7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 16 mm x 7 mm.

Přípravek Vijoice je dodáván ve formě potahovaných tablet v blistrech. Přípravek Vijoice je dostupný v následujících velikostech balení:

- Balení obsahující 50mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 50 mg)
 - Balení obsahující zásobu na 28 dní: 28 potahovaných tablet.
- Balení obsahující 125mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 125 mg)
 - Balení obsahující zásobu na 28 dní: 28 potahovaných tablet.
- Balení obsahující 50mg a 200mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 250 mg)
 - Balení obsahující zásobu na 28 dní: 56 potahovaných tablet (28 tablet o síle 50 mg a 28 tablet o síle 200 mg).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vijoice 50 mg granule v sáčku alpelisib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vijoice a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vijoice užívat
3. Jak se přípravek Vijoice užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vijoice uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vijoice a k čemu se používá

Co je přípravek Vijoice

Přípravek Vijoice obsahuje léčivou látku alpelisib, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K).

K čemu se přípravek Vijoice používá

Přípravek Vijoice se používá k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 2 let se závažnými nebo život ohrožujícími projevy onemocnění ze spektra nadměrného růstu souvisejícího s genem PIK3CA (anglická zkratka onemocnění je PROS). PROS zahrnuje širokou škálu vzácných poruch, které způsobují nekontrolovatelný nadměrný růst částí těla v důsledku určitých změn (mutací) v genu zvaném PIK3CA.

Tento gen vede k tvorbě proteinu (bílkoviny), který dává buňkám těla pokyn k růstu a dělení. Změny v genu způsobují nesprávné fungování tohoto proteinu, což následně podporuje abnormální růst a dělení buněk.

Jak přípravek Vijoice účinkuje

Přípravek Vijoice blokuje účinky enzymů (proteinů) zvaných fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Tyto enzymy pomáhají abnormálním buňkám, aby rostly a dělily se. Blokováním jejich účinku může přípravek Vijoice omezit nekontrolovatelný růst a šíření abnormálních buněk a pomoci tak omezit nadměrný růst tkáně a příznaky onemocnění u pacientů.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Vijoice účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vijoice užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře, protože se mohou lišit od obecných informací v této příbalové informaci. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Neužívejte přípravek Vijoice

- jestliže jste alergický(á) na alpelisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vijoice se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se Vás týká jakákoli z následujících možností před užitím přípravku Vijoice, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- jestliže jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci, včetně
 - o Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), (velmi závažná reakce s příznaky podobnými chřipce a bolestivou vyrážkou postihující kůži, ústa, oči a genitálie);
 - o multifornního erytému (EM), (kožní reakce, která způsobuje červené skvrny nebo ložiska na kůži, které mohou vypadat jako terč s tmavě červeným středem obklopeným světlejšími červenými kruhy);
 - o lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), (kožní reakce spojená s horečkou, otokem obličeje, zvětšenými mízními uzlinami a poškozením ledvin nebo jater), nebo
 - o toxické epidermální nekrolýzy (TEN), (závažná kožní reakce; mezi možné příznaky patří zarudnutí kůže, tvorba puchýřů na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka, vyrážka).
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) vysokou hladinu cukru v krvi nebo cukrovku (nebo známky zvýšené hladiny cukru v krvi, jako je nadměrná žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, větší množství moči než obvykle, únava, pocit na zvracení, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti).

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Vijoice projeví kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- Vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, točení hlavy, závrať, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otoky tváře nebo hrdla, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže (možné známky závažných alergických reakcí).
- Nové nebo měnící se problémy s dýcháním zahrnující obtížné nebo bolestivé dýchání, kašel, zrychlené dýchání, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže, škytavku (možné známky neinfekčního zánětlivého poškození plic (pneumonitidy) nebo zápalu plic).
- Zvýšená žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, únava, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti, zmatenost, pocit na zvracení, zvracení, ovocný zápach dechu, potíže s dýcháním, suchá nebo zarudlá kůže, což mohou být známky zvýšené hladiny cukru v krvi (hyperglykemie) a s tím spojených komplikací.
- Vyrážka, zarudnutí kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, někdy spojené s horečkou (možné známky jednoho z následujících kožních onemocnění: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), multifornní erytém (EM), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)).
- Těžký průjem nebo silná bolest břicha nebo stolice s přítomností hlenu nebo krve, což mohou být známky zánětu střeva (kolitida).

Lékař možná bude muset léčit tyto příznaky, dočasně přerušit léčbu, snížit dávku nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Vijoice (viz “Kolik přípravku Vijoice užívat” v bodě 3).

Ujistěte se, že si budete pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi před zahájením léčby, během léčby a po ukončení léčby přípravkem Vijoice.

- Lékař Vám poradí, jakým způsobem, kdy a kde podstupovat krevní testy před zahájením léčby přípravkem Vijoice a pravidelně během léčby, aby bylo možné sledovat hladinu cukru v krvi. Na základě výsledků Vám může předepsat lék na snížení hladiny cukru v krvi, dočasně přerušit nebo snížit dávkování přípravku Vijoice, nebo léčbu přípravkem Vijoice trvale ukončit.
- Léčba přípravkem Vijoice může být zahájena pouze tehdy, pokud je hladina cukru v krvi v přijatelném rozmezí, protože přípravek Vijoice může hladiny cukru v krvi zvyšovat (hyperglykémie), což může být závažné a může vyžadovat léčbu.
- Pokud máte před zahájením léčby přípravkem Vijoice určité zdravotní problémy, jako je vysoká hladina cukru v krvi, cukrovka, obezita nebo věk nad 75 let, bude nutné hladinu cukru v krvi během prvních týdnů léčby přípravkem Vijoice sledovat častěji. Poté bude třeba testy provádět alespoň jednou měsíčně, v závislosti na hladině cukru v krvi.

Děti a dospívající

Přípravek Vijoice není určen k použití u dětí mladších 2 let. Dlouhodobé účinky přípravku Vijoice na růst a vývoj u dětí od 2 let a dospívajících nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Vijoice

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To zahrnuje především:

- cyklosporin, přípravek používaný k ovlivnění imunitního systému
- rifampicin, přípravek k léčbě tuberkulózy a dalších závažných infekcí
- karbamazepin a fenytoin, přípravky používané k léčbě epileptických záchvatů (záchvatů křečí)
- třezalka tečkovaná (také známo jako *Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese a dalších onemocnění

Porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je Váš léčivý přípravek jedním z výše uvedených.

Těhotenství

Přípravek Vijoice nemají užívat těhotné ženy a ani ženy, které mohou být těhotné. Přípravek Vijoice může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař ověří, zda nejste těhotná, a v případě potřeby může před zahájením léčby přípravkem Vijoice provést těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda přípravek Vijoice přechází do mateřského mléka. Proto během léčby tímto přípravkem a po dobu nejméně 1 týdne po podání poslední dávky nekojte.

Antikoncepce u žen

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Vijoice používat účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda přípravek Vijoice snižuje účinnost hormonální antikoncepce. Pokud používáte hormonální antikoncepci máte také současně používat bariérovou metodu antikoncepce. Porad'te se svým lékařem, jaká metoda antikoncepce pro Vás bude vhodná. Pokud se domníváte, že můžete být těhotná po zahájení léčby přípravkem Vijoice, okamžitě informujte svého lékaře.

Antikoncepce u mužů

Během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby mají muži při pohlavním styku používat kondom. Pokud se Vaše partnerka domnívá, že otěhotněla během Vaší léčby přípravkem Vijoice, je třeba, aby okamžitě informovala svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčba přípravkem Vijoice může způsobovat únavu nebo rozmazané vidění. Během léčby přípravkem Vijoice buďte při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů opatrný(á).

Přípravek Vijoice obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Vijoice užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Kolik přípravku Vijoice užívat

Obvyklá zahajovací dávka přípravku Vijoice pro dospělé je 250 mg jednou denně. Obvyklá zahajovací dávka přípravku Vijoice pro dospívající a děti (ve věku od 2 let) je 50 mg jednou denně. Lékař rozhodne, jaká dávka je pro Vás vhodná.

Pro předepsanou dávku 50 mg užíjte jeden sáček granulí obsahující 50 mg.

V závislosti na tom, jak Vaše tělo reaguje na léčbu přípravkem Vijoice, může lékař upravit dávku přípravku Vijoice (viz bod 2). Je velmi důležité řídit se pokyny svého lékaře. Pokud máte určité nežádoucí účinky, může lékař přerušit na určitou dobu léčbu, nebo ukončit léčbu přípravkem Vijoice.

Kdy užívat přípravek Vijoice

Přípravek Vijoice užívejte jednou denně, ihned po jídle. Užívání přípravku Vijoice každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte lék užívat.

Jak užívat přípravek Vijoice

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužívejte sáček, pokud je zatavení sáčku porušeno.

Užívejte granule přípravku Vijoice následovně:

- Držte sáček s granulemi tak, aby byl okraj s vyznačenou linií nahoře.
- Sáček jemně protřepejte, abyste se ujistil(a), že granule přípravku Vijoice jsou ve spodní části sáčku.
- Pomocí nůžek otevřte sáček podél vyznačené linie.
- Vysypejte granule ze sáčku jedním z následujících způsobů:
 - Granule z jednoho sáčku si nasypete přímo na jazyk a v případě potřeby poklepejte na boční a horní stranu sáčku, abyste se ujistil(a), že je sáček zcela prázdný. Zapijte pouze 50 až 150 ml vody. Pokud Vám v ústech zbyly granule, vypláchněte si ústa dalším množstvím vody a spolkněte, abyste se ujistil(a), že jste užil(a) celou dávku.
 - nebo**
 - Nasypete granule z jednoho sáčku do hrnku a v případě potřeby poklepejte na boční a horní stranu sáčku, abyste se ujistil(a), že je sáček zcela prázdný. Přidejte 5 až 15 ml nápoje (pouze voda, mléko nebo jablečná šťáva) nebo měkkého jídla (pouze jablečné pyré nebo jogurt) a směs ihned vypijte/užijte. Hrněk vypláchněte přibližně 10 až 40 ml stejného nápoje nebo měkkého jídla. Směs ihned vypijte/užijte a ujistěte se, že jste užil(a) celou dávku. Tento krok opakujte, dokud nebude hrnek zcela prázdný.
- Zlikvidujte všechny granule přípravku Vijoice smíchané s vodou, mlékem, jablečnou šťávou, jablečným pyré nebo jogurtem, které nespotřebujete do 2 hodin po přípravě.

Podávání přípravku Vioice pomocí výživové sondy

Pacientům, kteří nemohou polykat granule přípravku Vioice přímo nebo nemohou užívat granule ve formě suspenze, lze přípravek Vioice podávat pomocí různých výživových sond. Typ sondy určí lékař. Granule se musí připravit následovně:

- Vysypte granule z jednoho sáčku do hrnku a v případě potřeby poklepejte na bok a horní část sáčku, abyste se ujistil(a), že je sáček zcela prázdný.
- Do stejného hrnku přidejte 20 ml vody a zamíchejte lžičkou. Poté natáhněte celý obsah z hrnku do stříkačky a podejte sondou. Tento krok opakujte, dokud v hrnku ani ve stříkačce nezůstane žádná suspenze.
- Veškerou suspenzi přípravku Vioice, která není podána do 60 minut po její přípravě, zlikvidujte.

Jak dlouho užívat přípravek Vioice

Užívejte přípravek Vioice tak dlouho, jak Vám sdělí lékař.

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce nebo roky. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby ověřil, zda má léčba požadovaný účinek.

Pokud máte otázky, jak dlouho užívat přípravek Vioice, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vioice, než jste měl(a)

Osoby, které užily příliš mnoho granulí přípravku Vioice, mohou zaznamenat nežádoucí účinky alpelisibu, jako jsou vysoké hladiny cukru v krvi, pocit na zvracení, únava a vyrážka. Jestliže jste omylem užil(a) příliš mnoho granulí nebo pokud někdo jiný užil Váš přípravek nedopatřením, ihned kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vioice

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Vioice, můžete ji stále užít ihned po jídle do 9 hodin od původního času. Pokud si vzpomenete po více než 9 hodinách, dávku pro tento den vynechejte. Následující den užijte dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud po dávce přípravku Vioice zvracíte

Pokud po užití granulí přípravku Vioice zvracíte, neužívejte žádné další granule až do další naplánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vioice

Ukončení léčby přípravkem Vioice může způsobit zhoršení Vašeho onemocnění. Nepřestávejte užívat přípravek Vioice, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání přípravku Vioice, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli závažný nežádoucí účinek, **přestaňte tento přípravek užívat a neprodleně informujte svého lékaře.**

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- Vysoká hladina cukru v krvi, také nazývaná hyperglykémie. Mezi možné příznaky patří: silný pocit žízně, častější močení než obvykle nebo větší množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu při současném úbytku tělesné hmotnosti

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- Závažné alergické reakce. Mezi možné známky patří: vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, točení hlavy, závrať, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otok tváře a/nebo hrdla, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří následující níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Průjem
- Zvracení
- Afty nebo vředy v ústech, spojené se zánětem dásní (*stomatitida*)
- Pocit na zvracení
- Bolest břicha
- Vyrážka
- Zánět kůže s vyrážkou (*dermatitida*)
- Suchá kůže
- Vypadávání nebo řednutí vlasů (*alopecie*)

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- Dehydratace
- Akné
- Svědění (*pruritus*)
- Suchá sliznice

Během léčby přípravkem Vijoice mohou být změněné výsledky některých krevních testů:

Velmi časté:

- Nízká hladina fosforu nebo vápníku v krvi (snížení fosforu, snížení vápníku)
- Vysoká hladina kreatininu nebo cukru v krvi (zvýšení kreatininu, zvýšení glukózy)
- Vysoká hladina glykovaného hemoglobinu v krvi (marker hladiny cukru v krvi za posledních 8 až 12 týdnů)
- Vysoké hladiny enzymu lipázy v krvi (zvýšení lipázy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vijoice uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vijoice obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Vijoice je alpelisib.
- Jeden 50mg sáček s granulemi přípravku Vijoice obsahuje 50 mg alpelisibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Mikrokrytalická celulóza (E 460), mannitol (E 421), sodná sůl karboxymethylškrobu (viz bod 2 „Přípravek Vijoice obsahuje sodík“), hypromelóza (E 464), magnesium-stearát (E 470b).

Jak přípravek Vijoice vypadá a co obsahuje toto balení

Vijoice 50 mg granule v sáčku je bílá až téměř bílá sypká směs prášku a granulí v sáčku.

Jedno balení obsahuje 28 sáčků (28denní léčba při doporučené denní dávce 50 mg).

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.