

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vijoice 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vijoice 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αλπελισίμπη.

Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg αλπελισίμπη.

Vijoice 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αλπελισίμπη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Vijoice 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό κίτρινο, στρογγυλό, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένο με «C7» στην μία πλευρά και «NVR» στην άλλη πλευρά. Διάμετρος περίπου: 7 mm.

Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο κίτρινο, ωοειδές, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένο με «Y7» στην μία πλευρά και «NVR» στην άλλη πλευρά. Μέγεθος περίπου: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωχρό κίτρινο, ωοειδές, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, χαραγμένο με «CL7» στην μία πλευρά και «NVR» στην άλλη πλευρά. Μέγεθος περίπου: 16 mm x 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vijoice ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις του φάσματος υπερανάπτυξης που σχετίζεται με PIK3CA (PROS) οι οποίοι απαιτούν συστηματική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Vijoice πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση των PROS.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες ασθενείς είναι 250 mg, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρξει εξέλιξη της νόσου, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με PROS, ή παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 2 έως < 18 ετών)

Η συνιστώμενη αρχική δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι 50 mg, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρξει εξέλιξη της νόσου, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με PROS, ή παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 6 ετών, θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης σε 125 mg μία φορά ημερησίως για βελτιστοποίηση της ανταπόκρισης (κλινικής/ακτινολογικής) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με 50 mg μία φορά ημερησίως. Όταν ένας παιδιατρικός ασθενής γίνει 18 ετών, θα πρέπει να εξεταστεί η σταδιακή αύξηση της δόσης έως τα 250 mg. Οι συνιστώμενες αυξήσεις της δόσης ανά ηλικιακή ομάδα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενα επίπεδα δόσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας 2 έως < 18 ετών)

Ηλικία ασθενούς (έτη)	Αρχική δόση	Αύξηση της δόσης
2 έως < 6	50 mg μία φορά ημερησίως	Δεν εφαρμόζεται
6 έως < 18	50 mg μία φορά ημερησίως	125 mg μία φορά ημερησίως

Παραλειφθείσα δόση

Αν παραληφθεί μια δόση, αυτή μπορεί να ληφθεί αμέσως μετά το φαγητό εντός 9 ωρών μετά την ώρα που χορηγείται συνήθως. Μετά από περισσότερες από 9 ώρες, η δόση πρέπει να παραλείπεται για εκείνη την ημέρα. Την επόμενη ημέρα, η δόση πρέπει να λαμβάνεται τη συνηθισμένη ώρα.

Εμετός

Αν ο ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει επιπρόσθετη δόση εκείνη την ημέρα και πρέπει να συνεχίζει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα τη συνηθισμένη ώρα.

Τροποποιήσεις δόσης

Για τη διαχείριση των σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή δόσης, μείωση ή/και οριστική διακοπή του Vijoice.

Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Vijoice λόγω ΑΕ στους ενήλικες και στον παιδιατρικό πληθυσμό παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Vijoice λόγω ΑΕ στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Δράση	Δόση Vijoice πριν από τη μείωση της δόσης	Μειωμένη δόση Vijoice
Ενήλικες ασθενείς		
Πρώτη μείωση δόσης	250 mg μία φορά ημερησίως	125 mg μία φορά ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	125 mg μία φορά ημερησίως	50 mg μία φορά ημερησίως
Παιδιατρικοί ασθενείς		
Μείωση δόσης	125 mg μία φορά ημερησίως	50 mg μία φορά ημερησίως
	50 mg μία φορά ημερησίως	Δεν εφαρμόζεται

Το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν 50 mg ημερησίως.

Οι Πίνακες 3 έως 6 συνοψίζουν τις συστάσεις για προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή του Vijoice για τη διαχείριση συγκεκριμένων ΑΕ. Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών τιμών αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο διαχείρισης κάθε ασθενούς με βάση την ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Υπεργλυκαιμία

Η διαβούλευση με έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και συνιστάται για ασθενείς που είναι προ-διαβητικοί ή εκείνους με γλυκόζη νηστείας (FG) > 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l, δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 ή ηλικία ≥ 75 ετών.

Η διαβούλευση με διαβητολόγο ή επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει να γίνεται πάντοτε για ασθενείς με διαβήτη.

Πίνακας 3 Τροποποίηση δόσης και διαχείριση της υπεργλυκαιμίας

Τιμές FG ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Η τροποποίηση της δόσης και ο χειρισμός πρέπει να βασίζονται μόνο στις τιμές FG (στο πλάσμα/αίμα).	
Βαθμός 1 > ULN*-160 mg/dl ή > ULN-8,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία ² .
Βαθμός 2 > 160-250 mg/dl ή > 8,9-13,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία ² . Ενήλικες ασθενείς: - Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών με την κατάλληλη από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, μειώστε τη δόση του Vijoice κατά 1 επίπεδο δόσης, και ακολουθήστε τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις. Παιδιατρικοί ασθενείς: - Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών με την κατάλληλη από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε προσωρινά το Vijoice έως ότου υπάρξει βελτίωση σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg, και ακολουθήστε τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις.

Βαθμός 3 > 250-500 mg/dl ή > 13,9-27,8 mmol/l	Διακόψτε το Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία² και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετων αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως η ινσουλίνη³ για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία όπως ενδείκνυται κλινικά. Χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε το ενδεχόμενο της ενδεικνυόμενης θεραπείας (π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/κετοξέωσης/υπερώσμωσης). Ενήλικες ασθενείς: • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, ξαναρχίστε το Viiroice στο επόμενο κατώτερο επίπεδο δόσης. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών από επαγγελματία υγείας με πείρα στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών μετά την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Viiroice. Παιδιατρικοί ασθενείς: • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, ξαναρχίστε Viiroice στα 50 mg. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών από επαγγελματία υγείας με πείρα στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας προκειμένου να καθοριστεί εάν η θεραπεία με Viiroice πρέπει να ξαναρχίσει ή να διακοπεί οριστικά. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών μετά την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε οριστικά το Viiroice. • Αν η υπεργλυκαιμία επανεμφανιστεί σε βαθμό ≥ 3, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Viiroice.
Βαθμός 4 > 500 mg/dl ή > 27,8 mmol/l	Διακόψτε το Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3} (χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε την ενδεικνυόμενη θεραπεία [π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/κετοξέωσης/υπερώσμωσης]), κάντε επανέλεγχο FG εντός 24 ωρών και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 500 mg/dl ή $\leq 27,8$ mmol/l, ακολουθήστε έπειτα τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις για το βαθμό 3. • Αν η FG επιβεβαιωθεί στα > 500 mg/dl ή > 27,8 mmol/l, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Viiroice.
*ULN: άνω όριο φυσιολογικών τιμών ¹ Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FG) αντανakλούν το βαθμό υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 4.03. CTCAE = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα. ² Τα ενδεικνυόμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μετφορμίνη σε ασθενείς ≥ 10 ετών ή αναστολείς SGLT2 ή ευαισθητοποιητές ινσουλίνης (όπως θειαζολιδινεδιόνες ή αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) σε ενήλικες ασθενείς, πρέπει χορηγούνται και να εξετάζονται οι αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης για συστάσεις δοσολογίας και τιτλοποίησης δόσης, σε συνδυασμό με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του διαβήτη. ³ Όπως συνιστάται στο πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης, η ινσουλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην είναι απαραίτητο στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας που προκλήθηκε από την αλπελισίμπη δεδομένης της σύντομης ημίσειας ζωής της αλπελισίμπης και της προσδοκίας ότι τα επίπεδα γλυκόζης θα σταθεροποιηθούν μετά την διακοπή του Viiroice.	

Εξάνθημα

Η χορήγηση αντισταμινικών από στόματος μπορεί να εξεταστεί ως προφύλαξη κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Vijoice. Επιπροσθέτως, τα αντισταμινικά συνιστώνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του εξανθήματος.

Η τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να ξεκινάει με τα πρώτα σημεία εξανθήματος και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή πρέπει να εξετάζονται ως επιλογή για τα μέτρια ως σοβαρά εξανθήματα. Με βάση την βαρύτητα του εξανθήματος το Vijoice μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4. Εάν η διάγνωση καθοριστεί ως σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη αντίδραση (SCAR), το Vijoice πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 4 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση του εξανθήματος

Βαθμός¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς²
Όλοι οι βαθμοί	Πρέπει πάντα να εξετάζεται το ενδεχόμενο παροχής συμβουλών από δερματολόγο.
Βαθμός 1 (< 10% ΕΕΣ* με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Εξετάστε την προσθήκη από στόματος θεραπείας με αντισταμινικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Εάν το ενεργό εξάνθημα δεν βελτιώνεται εντός 28 ημερών κατάλληλης θεραπείας, προσθέστε μια χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς.
Βαθμός 2 (10-30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και από στόματος αντισταμινικά. Εξετάστε τη χορήγηση θεραπείας με χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς. Εφόσον το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1 εντός 10 ημερών, το συστηματικό κορτικοστεροειδές μπορεί να διακοπεί.
Βαθμός 3 (π.χ. σοβαρό εξάνθημα που δεν ανταποκρίνεται σε ιατρική αντιμετώπιση) (> 30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Διακόψτε το Vijoice και ξεκινήστε ή ενισχύστε την θεραπεία με τοπικά/από στόματος κορτικοστεροειδή και από στόματος αντισταμινικά. Ενήλικες ασθενείς: - Μόλις το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς: - Μόλις το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg συνεχίζοντας παράλληλα την από στόματος θεραπεία με αντισταμινικά είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Διακόψτε οριστικά το Vijoice εάν: - Τα αντισταμινικά χορηγούνταν κατά την εμφάνιση του εξανθήματος και η δόση τους δεν μπορεί να αυξηθεί - Το εξάνθημα επανεμφανίζεται σε βαθμό ≥ 3

Βαθμός 4 (π.χ. σοβαρές φυσαλιδώδεις, πομφολυγώδεις ή απολεπιστικές δερματικές καταστάσεις) (οποιοδήποτε % ΕΕΣ σχετίζεται με εκτενή επιλοΐμωξη, με ένδειξη για ενδοφλέβια αντιβιοτικά, απειλητικές για τη ζωή συνέπειες)	Διακόψτε οριστικά το Vijoice.
*ΕΕΣ: εμβαδόν επιφάνειας σώματος ¹ Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0. ² Η χορήγηση αντισταμινικών πριν από την εμφάνιση του εξανθήματος μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του εξανθήματος.	

Διάρροια ή κολίτιδα

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται η διαβούλευση με έναν ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση των γαστρεντερικών διαταραχών.

Πίνακας 5 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση της διάρροιας ή της κολίτιδας

Βαθμός ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Βαθμός 1	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
Βαθμός 2	Διακόψτε τη δόση του Vijoice έως ότου υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στο ίδιο επίπεδο δόσης. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ενήλικες ασθενείς²: - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 2, διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς²: - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 2, διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg.
Βαθμός 3	Διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ενήλικες ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 3, εξετάστε την οριστική διακοπή του Vijoice.
Βαθμός 4	Διακόψτε οριστικά το Vijoice ³ .
¹ Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0. ² Για κολίτιδα βαθμού 2 και 3, πρέπει να εξετάζεται επιπρόσθετη θεραπεία, όπως τα στεροειδή. ³ Για διάρροια βαθμού 3 και 4, ο χειρισμός των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας, περιλαμβανομένων παρακολούθησης ηλεκτρολυτών, χορήγηση αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων ή/και αναπλήρωση υγρών και συμπληρώματα ηλεκτρολυτών σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.	

Πίνακας 6 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση άλλων τοξικοτήτων (με την εξαίρεση της υπεργλυκαιμίας, του εξανθήματος, της διάρροιας ή της κολίτιδας)

Βαθμός ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε την ενδεικνυόμενη ιατρική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις ^{2,3,4,5} .
Βαθμός 3	Διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι τη βελτίωση σε βαθμό ≤ 1. Ενήλικες ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς^{4,5}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Εάν η ΑΕ υποτροπιάσει σε βαθμό ≥ 3, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Vijoice. - Εξετάστε τη διαβούλευση με εξειδικευμένο ιατρό που διαθέτει εξειδικευμένη πείρα στον τομέα της σχετικής ΑΕ.
Βαθμός 4	Οριστική διακοπή του Vijoice.
¹ Βαθμός σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0 ² Για αύξηση ολικής χολερυθρίνης βαθμού 2 σε ενήλικες ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την υποχώρηση σε βαθμού ≤ 1. Αν η βελτίωση έγινε σε ≤ 14 ημέρες, ξαναρχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης. Αν η βελτίωση έγινε σε > 14 ημέρες, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. ³ Για την παγκρεατίτιδα βαθμού 2 και 3 σε ενήλικες ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 και ξαναρχίστε στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Επιτρέπεται μόνο μία μείωση δόσης. Αν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Vijoice. ⁴ Για αύξηση ολικής χολερυθρίνης βαθμού 2 σε παιδιατρικούς ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την υποχώρηση σε βαθμού ≤ 1. Αν η βελτίωση έγινε σε ≤ 14 ημέρες, ξαναρχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης. Αν η βελτίωση έγινε σε > 14 ημέρες ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg (σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις των 125 mg ή 50 mg). ⁵ Για την παγκρεατίτιδα βαθμού 2 και 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 και ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg. Αν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Vijoice.	

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή στον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Με βάση μια μελέτη για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε ενήλικες συμμετέχοντες με φυσιολογική ή με μειωμένη ηπατική λειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh κατηγορία A, B ή C, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μία φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση του πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 έως < 90 ml/min) ή μέτρια (eGFR 30 έως < 60 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με την αλπελίσιμπη σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vijoice σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Vijoice προορίζεται για από στόματος χρήση. Θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (δεν πρέπει να μασώνται ή να κόβονται στα δύο πριν από την κατάποση) ή να χορηγούνται ως πόσιμο εναιώρημα σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία (βλ. παράγραφο 6.6).

Τα δισκία Vijoice που είναι σπασμένα, έχουν ραγίσει ή δεν είναι ακέραια με οποιονδήποτε τρόπο κατά το άνοιγμα της κυψέλης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν, το Vijoice μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να παρασκευάζονται ως εναιώρημα και να χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σιλικόνης ή πολυουρεθάνης διαμέτρου 5-12 Fr ή μέσω γαστρικού σωλήνα σιλικόνης διαμέτρου 12-24 Fr (βλ. παράγραφο 6.6).

Εναλλακτική φαρμακευτική μορφή

Το Vijoice διατίθεται επίσης ως 50 mg κοκκία σε φακελίσκο. Τα κοκκία Vijoice πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για την επίτευξη της δόσης των 50 mg, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πολλαπλοί φακελίσκοι ή τμήμα φακελίσκου κοκκίων.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης)

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock] και του αγγειοοιδήματος), που εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, δύσπνοια, εξάνθημα, εξάνθημα, πυρετό ή ταχυκαρδία, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Vijoice (βλ. παράγραφο 4.8). Το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Πρέπει να γίνεται έγκαιρη έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), του πολύμορφου ερυθήματος (EM), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), και της αντίδρασης σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν εμφανιστεί σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν αλπελισίμπη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν Vijoice.

Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ιστορικό SCARs.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των SCARs (π.χ. πρόδρομο στάδιο πυρετού, γριπώδη συμπτώματα, βλάβες του βλεννογόνου ή επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα). Αν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα SCARs, το Vijoice πρέπει να διακόπτεται μέχρι να καθοριστεί η αιτιολογία της αντίδρασης. Συνιστάται αναζήτηση συμβουλών από δερματολόγο.

Αν επιβεβαιωθεί SCAR, το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη του Vijoice σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενες SCARs. Αν δεν επιβεβαιωθεί SCAR, μπορεί να χρειαστούν τροποποιήσεις δόσης του Vijoice, τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή, ή από στόματος θεραπεία με αντιισταμινικά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Σοβαρή υπεργλυκαιμία, σε μερικές περιπτώσεις σχετιζόμενη με υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετώτικο σύνδρομο (HHNKS), έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vijoice (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά κετοξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλπελίσιμπη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας.

Η αρχική κατάσταση διαβήτη και προδιαβήτη, ο αρχικός BMI ≥ 30 και η αρχική ηλικία ≥ 75 ετών έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλπελίσιμπη στο πλαίσιο της ογκολογίας.

Καθώς η υπεργλυκαιμία μπορεί να παρουσιαστεί με αιφνίδια έναρξη μετά από την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η συχνή αυτό-παρακολούθηση κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες και ιδιαιτέρως εντός των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα για την παρακολούθηση της FG προτείνεται στον Πίνακα 7.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία για αλλαγές του τρόπου ζωής που μπορεί να μειώσουν την υπεργλυκαιμία (π.χ. περιορισμοί στη διατροφή και φυσική δραστηριότητα).

Πίνακας 7 Πρόγραμμα για την παρακολούθηση της FG

	Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων FG* και HbA1c σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vioice	Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων FG και HbA1c σε ασθενείς με διαβήτη, προδιαβητικούς, με BMI ≥ 30 ή ηλικίας ≥ 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με Vioice
Κατά τη διαλογή, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vioice	Έλεγχος των επιπέδων FG, HbA1c, βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος του ασθενούς (βλ. Πίνακα 3).	
Μετά την έναρξη της θεραπείας με Vioice	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της FG τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 2 εβδομάδες, στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, όπως ενδείκνυται κλινικά, σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας ¹ . H HbA1c πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες όπως ενδείκνυται κλινικά.	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της FG πιο συχνά για τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Μετά συνεχίστε να παρακολουθείτε την FG όσο συχνά χρειάζεται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας ¹ .
Αν εμφανιστεί υπεργλυκαιμία μετά την έναρξη της θεραπείας με το Vioice	Παρακολουθήστε την FG τακτικά σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας υγείας και τουλάχιστον μέχρι η FG μειωθεί σε φυσιολογικά επίπεδα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα συνεχίστε την παρακολούθηση της FG τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, και στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, και παρακολουθείτε την FG σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας με ειδικότητα στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.	

* FG: γλυκόζη νηστείας

¹ Όλη η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να γίνεται κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού όπως ενδείκνυται κλινικά.

Πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς για τα σημεία και τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (π.χ. υπερβολική δίψα, περισσότερη ούρηση απ' ό,τι συνήθως ή μεγαλύτερη ποσότητα ούρων απ' ό,τι συνήθως, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).

Η ασφάλεια του Vioice σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 1 και μη ελεγχόμενο διαβήτη Τύπου 2 δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να χρειαστούν εντατική θεραπεία για τον διαβήτη και θα πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση.

Με βάση την βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Vioice όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων πνευμονίτιδας/οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αλπελισίμπη στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vioice. Πρέπει να παρέχεται συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση. Σε ασθενείς που έχουν νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση ή που υποπτεύονται ότι έχουν αναπτύξει πνευμονίτιδα, η θεραπεία με Vioice πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται για πνευμονίτιδα. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά σημεία από το αναπνευστικό και συμπτώματα όπως υποξία, βήχα, δύσπνοια ή διάμεσες διηθήσεις σε ακτινολογική εξέταση και στους οποίους έχει αποκλειστεί η λοίμωξη, η νεοπλασία και άλλα αίτια μέσω των ενδεικνυόμενων εξετάσεων. Το Vioice πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη πνευμονίτιδα.

Διάρροια ή κολίτιδα

Σοβαρή διάρροια και οι κλινικές συνέπειές της, όπως η αφυδάτωση και η οξεία νεφρική βλάβη, και κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλπελισίμπη στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vioice.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση διάρροιας και άλλων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και βλέννα ή αίμα στα κόπρανα. Με βάση την σοβαρότητα της διάρροιας ή της κολίτιδας, μπορεί να απαιτηθεί διακοπή, μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης του Vioice, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 5 (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες να ξεκινήσουν αντιδιαρροϊκή αγωγή, να αυξήσουν τα υγρά από στόματος, και να ενημερώσουν τον ιατρό τους εάν παρουσιαστεί διάρροια ή άλλα συμπτώματα κολίτιδας ενόσω λαμβάνουν Vioice. Ασθενείς με κολίτιδα ενδέχεται να χρειαστούν επιπρόσθετη θεραπεία, όπως εντερικώς δρώντα ή/και συστηματικά στεροειδή.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλπελισίμπη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με αλπελισίμπη. Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η αλπελισίμπη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικώς δρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν μία μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανώς έγκυες ή που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια λήψης της αλπελισίμπης και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με αλπελισίμπη (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις του Vijoice στην ανάπτυξη και την εξέλιξη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών με PROS δεν είναι γνωστές.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

Αναστολείς της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP)

Η αλπελισίμπη είναι υπόστρωμα για το BCRP *in vitro*. Το BCRP εμπλέκεται στην αποβολή μέσω ήπατος και χοληφόρων και στην εντερική απέκκριση της αλπελισίμπης, επομένως η αναστολή του BCRP στο ήπαρ και στο έντερο κατά τη διάρκεια της αποβολής μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλπελισίμπη. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολείς του BCRP (π.χ. κυκλοσπορίνη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

Ουσίες που μειώνουν την οξύτητα

Η συγχορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα H2 ρανιτιδίνη σε συνδυασμό με εφάπαξ από στόματος δόση 300 mg αλπελισίμπη, όπως συνιστάται στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας, μείωσε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της αλπελισίμπης και μείωσε τη συνολική έκθεση στην αλπελισίμπη. Κατά την λήψη γεύματος με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες (LFLC), η AUC_{inf} μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 21% και η C_{max} κατά 36% με τη ρανιτιδίνη. Κατά την απουσία τροφής, η επίδραση ήταν πιο εμφανής με 30% μείωση της AUC_{inf} και 51% μείωση στη C_{max} με τη ρανιτιδίνη σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας χωρίς τη συγχορήγηση ρανιτιδίνης. Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού δεν έδειξε σημαντική επίδραση της συγχορήγησης ουσιών μείωσης των οξέων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, των ανταγωνιστών υποδοχέα H2 και των αντιόξινων, στην φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης. Συνεπώς, η αλπελισίμπη μπορεί να συγχορηγηθεί με παράγοντες που μειώνουν τα οξέα, με την προϋπόθεση η αλπελισίμπη να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς CYP3A4

Η χορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης (ενός ισχυρού CYP3A4 επαγωγέα) μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενη από συγχορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος δόσης 300 mg αλπελισίμπης την ημέρα 8, μείωσε την C_{max} της αλπελισίμπης κατά 38% και την AUC κατά 57% σε υγιείς ενήλικες (N=25). Η συγχορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες με αλπελισίμπη 300 mg μία φορά την ημέρα με έναρξη από την ημέρα 8 έως τη μέρα 15 μείωσαν την C_{max} σταθερής κατάστασης της αλπελισίμπης κατά 59% και την AUC κατά 74%.

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 προκαλεί μείωση της AUC της αλπελισίμπης, η οποία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αλπελισίμπης. Η συγχορήγηση της αλπελισίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. απαλουταμίδη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, υπερικό το διάτρητο [*Hypericum perforatum*]) θα πρέπει να αποφεύγεται και να εξετάζεται η επιλογή συγχορήγησης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από την αλπελισίμη

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2B6

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης κατά τη συγχρόνηση της αλπελισίμης με υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. εβερόλιμους, μιδαζολάμη), υποστρώματα CYP2C8 (π.χ. ρεπαγλινίδη), υποστρώματα CYP2C9 (π.χ. βαρφαρίνη) ή υποστρώματα CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη). Για υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη), δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αλλαγές στην έκθεση όταν συγχρορηγήθηκαν με αλπελισίμη, εν τούτοις τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εξετάζονται με προσοχή λόγω των περιορισμένων δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η συγχρόνηση της αλπελισίμης με εβερόλιμους, που είναι ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές ΦΚ αλληλεπιδράσεις (μείωση της AUC κατά 11,2%) μεταξύ αλπελισίμης και υποστρωμάτων CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκθεση στο εβερόλιμους σε δόσεις της αλπελισίμης που κυμαίνονταν από 250 ως 300 mg.

Σε υγιή άτομα, η συγχρόνηση υποστρώματος CYP2C9 (S-βαρφαρίνη) με αλπελισίμη αύξησε την έκθεση στην S-βαρφαρίνη κατά μέσο όρο κατά 34% και 19% για τις AUC_{inf} και C_{max} αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση της S-βαρφαρίνης μόνης, καταδεικνύοντας ότι η αλπελισίμη είναι ήπιος αναστολέας του CYP2C9.

Ουσίες που είναι υποστρώματα μεταφορέων

In vitro αξιολογήσεις έδειξαν ότι η αλπελισίμη (ή/και ο μεταβολίτης της BZG791) έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις δραστηριότητες των μεταφορέων φαρμάκων OAT3 και των σπλαχνικών BCRP και P-gp. Η αλπελισίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων που επιδεικνύουν στενό θεραπευτικό δείκτη γιατί η αλπελισίμη μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ αλπελισίμης και ορμονικών αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με καρκίνο (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας. Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η αλπελισίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικώς δρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν μία μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανώς έγκυες ή που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια λήψης του Viiroice και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλπελίσιμης σε εγκύους. Ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης της αλπελίσιμης υποδηλώνει κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Vijoice δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αλπελίσιμη.

Η κατάσταση κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vijoice.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλπελίσιμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Εξαιτίας της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο θηλάζον βρέφος συνιστάται οι γυναίκες να μην θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Vijoice.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την επίδραση της αλπελίσιμης στη γονιμότητα. Με βάση μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης που αφορούν την τοξικότητα και τη γονιμότητα σε ζώα, η αλπελίσιμη μπορεί να διαταράξει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vijoice έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και θολή όραση έχουν εμφανιστεί σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλπελίσιμη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας και μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vijoice. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα στην περίπτωση που εμφανίσουν κόπωση ή θολή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων, οι πιο συχνές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν υπεργλυκαιμία (27,8%), διάρροια (27,8%), κεφαλαλγία (22,2%), στοματίτιδα (16,7%), αλωπεκία (16,7%), δερματίτιδα (16,7%), ξηρό δέρμα (16,7%) και ναυτία (11,1%). Οι ΑΕ βαθμού 3-4 ήταν μειωμένα φωσφορικά αίματος (11,1%), αφυδάτωση (5,6%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (5,6%) και αυξημένη γλυκόζη (5,6%). Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν αφυδάτωση (5,6%) και υπεργλυκαιμία (5,6%). Η ΑΕ αλωπεκία (όλων των βαθμών) οδήγησε σε μείωση δόσης (5,6%). ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή δόσης (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (5,6%), ναυτία (5,6%), ξηρότητα βλεννογόνων (5,6%) και κεφαλαλγία (5,6%).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων, οι πιο συχνές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν στοματίτιδα (23,1%) και διάρροια (12,8%). Δεν αναφέρθηκαν ΑΕ βαθμού 3-4. Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (2,6%) και αφυδάτωση (2,6%). ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή δόσης (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (2,6%) και αφυδάτωση (2,6%).

Οι πιο συχνές ΑΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II (όλων των βαθμών) ήταν κοιλιακό άλγος (33,7%), κεφαλαλγία (30,3%), διάρροια (28,1%) και έμετος (24,7%). ΑΕ βαθμού 3-4 ήταν αυξημένη λιπάση (3,4%), μειωμένη όρεξη (1,1%) και διάρροια (1,1%). Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν διάρροια (1,1%), κεφαλαλγία (1,1%) και εξάνθημα (1,1%). Διακοπές δόσης λόγω ΑΕ σημειώθηκαν σε 9,0% των ασθενών, οι πιο συχνές ΑΕ που απαιτούσαν διακοπή δόσης ήταν έμετος (2,2%), εξάνθημα (2,2%) και διάρροια (2,2%). ΑΕ που οδήγησαν σε οριστική διακοπή (όλων των βαθμών) ήταν αλωπεκία (2,2%) και μειωμένη όρεξη (1,1%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δεδομένα από αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων σε 18 ενήλικες και 39 παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλπελισίμπη σε πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης με αρχική δόση έναρξης στα 250 mg για τους ενήλικες ασθενείς και 50 mg για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 42 μήνες (εύρος: 3,4 έως 74,8 μήνες). Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται επίσης σε δεδομένα παρεμβατικής κλινικής μελέτης φάσης II σε 89 παιδιατρικούς ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 82 ασθενών ηλικίας 6 έως < 18 ετών και 7 ασθενών ηλικίας 2 έως < 6 ετών), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλπελισίμπη με αρχική δόση έναρξης 50 mg, για διάμεση διάρκεια έκθεσης περίπου 30 μήνες. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος οι ΑΕ ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ΑΕ παρουσιάζονται με σειρά μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ΑΕ βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < $1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < $1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < $1/1.000$), πολύ σπάνιες (< $1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 8 ΑΕ που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Vioice

Ανεπιθύμητες ενέργειες	ΕΡΙΚ-P1 και ΕΡΙΚ-P3* συγκεντρωτικά δεδομένα αναδρομικής περιόδου		ΕΡΙΚ-P2 ¹	Υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
	Ενήλικες ασθενείς N = 18	Παιδιατρικοί ασθενείς N = 39	Παιδιατρικοί ασθενείς N = 89	
	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
Υπερευαισθησία [#]	-	-	-	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υπεργλυκαιμία ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Πολύ συχνές
Αφυδάτωση	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Διάρροια	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Πολύ συχνές
Έμετος	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Πολύ συχνές
Στοματίτιδα	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Πολύ συχνές
Ναυτία	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Εξάνθημα ³	-	-	10 (11,2)	Πολύ συχνές
Δερματίτιδα ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Πολύ συχνές
Ξηρό δέρμα	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Πολύ συχνές
Ακμή ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Συχνές
Κνησμός	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Ξηρότητα βλεννογόνου ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Συχνές

Διερευνήσεις ⁷				
Μειωμένα φωσφορικά αίματος	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Πολύ συχνές
Μειωμένο ασβέστιο αίματος ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Πολύ συχνές
Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Πολύ συχνές
Αυξημένη γλυκόζη	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Πολύ συχνές
Αυξημένη λιπάση ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Πολύ συχνές

Βαθμολόγηση σύμφωνα με το CTCAE Έκδοση 4.03.

¹ Τα δεδομένα EPIK-P2 αναφέρονται στην περίοδο θεραπείας με αλπελισίμπη οποία περιλαμβάνει παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αλπελισίμπης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο στην αλπελισίμπη μετά από μία περίοδο 16 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο.

² Υπεργλυκαιμία: περιλαμβάνει υπεργλυκαιμία, αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένη γλυκόζη αίματος.

³ Εξάνθημα: περιλαμβάνει εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και εξάνθημα βλατιδώδες. Εξάνθημα αναφέρθηκε σε 13,8% των ενήλικων ασθενών που έλαβαν μη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης 125 mg στην EPIK-P2.

⁴ Δερματίτιδα: περιλαμβάνει δερματίτιδα, εξάνθημα από φάρμακο και έκζεμα.

⁵ Ακμή: περιλαμβάνει ακμή και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή.

⁶ Ξηρότητα βλεννογόνου: περιλαμβάνει ξηρό στόμα και αιδοιοκολπική ξηρότητα.

⁷ Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντανakλούν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετά την έναρξη τις χειρότερες εργαστηριακές μετρήσεις.

⁸ Χρησιμοποιήθηκαν διορθωμένες τιμές ασβεστίου για αυτήν την παράμετρο.

⁹ Δεν υπάρχει διαθέσιμη βαθμολόγηση CTCAE.

¹⁰ Αυξημένη λιπάση αναφέρθηκε σε 23,8% των ενήλικων ασθενών που έλαβαν μη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης 125 mg στην EPIK-P2.

* Σαράντα ασθενείς στην EPIK-P3 συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία με αλπελισίμπη σε μια προοπτική περίοδο. Πρόσθετα δεδομένα ασφάλειας από την ανάλυση 3-ετών της προοπτικής περιόδου της EPIK-P3, με πρόσθετη διάμεση διάρκεια έκθεσης 39,1 μήνες (εύρος: 17-42 μήνες) δεν έδειξαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες ή κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που αναφέρθηκαν εκτός του πληθυσμού ασφάλειας των EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμάται από την EPIK-P2 σύμφωνα με την ενότητα 4.8, *Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητη αναφορά*, της κατευθυντήριας οδηγίας SmPC 2009.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας (10/57), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 61,3 εβδομάδες (εύρος: 3,3 έως 123,1 εβδομάδες) και 12,4 εβδομάδες (εύρος: 2,4 έως 133,4 εβδομάδες) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα. Βαθμού 2 διάρροια (μέγιστος βαθμός) αναφέρθηκε σε 2,6% των παιδιατρικών ασθενών. Αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν σε 11,1% των ενήλικων ασθενών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας (25/89), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 14,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1 έως 71,1 εβδομάδες). Διάρροια βαθμού 2 και βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 3,4% και 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Ο μέγιστος βαθμός ήταν βαθμός 3. Αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν σε 13,5% των παιδιατρικών ασθενών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλωπεκία

Σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αλωπεκίας (3/18), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης αλωπεκίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 31,6 εβδομάδες (εύρος: 13,0 έως 34,0 εβδομάδες). Σε ενήλικες ασθενείς που εντάχθηκαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II που έλαβαν θεραπεία με τη μη-συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης των 125 mg, αναφέρθηκε αλωπεκία στο 36,3% των ασθενών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II με παρεμβατικό χαρακτήρα και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αλωπεκίας (11/89), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης αλωπεκίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 40,4 εβδομάδες (εύρος: 3,6 έως 110,6 εβδομάδες).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας εμφανίζουν συνέπεια με το προφίλ ασφάλειας της αλπελισίμπης και συμπεριλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, τη ναυτία, την εξασθένηση και το εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Γενικά συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας όταν είναι απαραίτητο. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το Vijoice.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, αναστολείς της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI3K), κωδικός ATC: L01EM03

Μηχανισμός δράσης

Η αλπελισίμπη είναι α-ειδικός κατηγορίας I αναστολέας φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI3Kα). Οι μεταλλάξεις αύξησης λειτουργικότητας στο γονίδιο που κωδικοποιεί την καταλυτική α-υπομονάδα της PI3K (PIK3CA) οδηγούν σε ενεργοποίηση της PI3Kα και της σηματοδότησης της AKT, κυτταρική μεταμόρφωση και την δημιουργία όγκων σε μοντέλα *in vitro* και *in vivo*.

Σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIK3CA, που οδηγούν σε μωσαϊκό γονότυπο, έχουν βρεθεί ότι προκαλούν ένα φάσμα υπερπλασιών και δυσπλασιών, το οποίο περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα κλινικά αναγνωρίσιμων διαταραχών γνωστών ως PROS.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

EPIK-PI

Το Vijoice αξιολογήθηκε σε αναδρομική μελέτη ανασκόπησης ιατρικών αρχείων σε 57 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με PROS οι οποίοι έλαβαν Vijoice στο πλαίσιο προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Οι επιλέξιμοι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικές εκδηλώσεις PROS που αξιολογήθηκαν από τον θεράποντα ιατρό ως σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και απαιτούσαν θεραπεία και είχαν τεκμηριωμένη απόδειξη μετάλλαξης στο γονίδιο PIK3CA.

Η ΕΡΙΚ-P1 περιλάμβανε 18 ενήλικες ασθενείς στους οποίους η συνιστώμενη δόση Vioice ήταν 250 mg. Η μελέτη περιλάμβανε επίσης 39 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών), εκ των οποίων οι 35 έλαβαν τη συνιστώμενη αρχική δόση Vioice των 50 mg. Είκοσι πέντε τοις εκατό (25,6%) των παιδιατρικών ασθενών χρειάστηκε τουλάχιστον μία αύξηση δόσης Vioice κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 14 ετών (εύρος: 2 έως 50 ετών). 19,3% των ασθενών ήταν ηλικίας 2 έως < 6 ετών, 21,1% ήταν ηλικίας 6 έως < 12 ετών, 28,1% ήταν ηλικίας 12 έως < 18 ετών, και 31,6% ήταν ηλικίας $\geq$ 18 ετών, 57,9% ήταν γυναίκες. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, 93,0% είχαν συγγενή υπερπλασία και 7,0% είχαν έναρξη υπερπλασίας στην πρώιμη παιδική ηλικία. Οι ασθενείς παρουσίαζαν ετερογενείς εκδηλώσεις PROS συμπεριλαμβανομένων της συγγενούς, λιπωματώδους υπερανάπτυξης/υπερπλασίας, των αγγειακών δυσπλασιών, των επιδερμικών σπύλων και του συνδρόμου σκολίωσης/σκελετικών/σπονδυλικών ανωμαλιών (CLOVES, 73,7%), της μεγαλεγκεφαλίας-τριχοειδικών δυσπλασιών με πολυμικρογυρία (MCAP, 14,0%), του συνδρόμου Klippel-Trenaunay (KTS, 8,8%), της διθητικής λιπωμάτωσης προσώπου (FIL, 5,3%), των μεγαλεγκεφαλίας-τριχοειδικών δυσπλασιών (MCM, 1,8%), και άλλων (3,5%). Επτά τοις εκατό (7,0%) των ασθενών είχαν ταυτόχρονες εκδηλώσεις CLOVES και MCAP.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Vioice ήταν 18,1 μήνες (εύρος: 3,4 έως 49,9 μήνες) σε όλους τους ασθενείς, 19,2 μήνες (εύρος: 8 έως 49,9 μήνες) σε ενήλικες ασθενείς, και 18 μήνες (εύρος: 3,4 έως 41,8 μήνες) σε παιδιατρικούς ασθενείς. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό (78,9%) όλων των ασθενών, 83,3% των ενήλικων ασθενών και 76,9% των παιδιατρικών ασθενών έλαβαν Vioice για περισσότερο από 12 μήνες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 24 όπως προσδιορίστηκε από ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική αξιολόγηση (ICRR), η οποία ορίστηκε με την επίτευξη μείωσης $\geq$ 20% από την αρχική τιμή στο άθροισμα του μετρήσιμου όγκου των βλαβών-στόχων (1 έως 3 βλάβες), υπό την προϋπόθεση ότι καμία από τις επιμέρους βλάβες-στόχους δεν παρουσίασε αύξηση $\geq$ 20% από την αρχική τιμή και απουσία εξέλιξης των μη στοχευμένων βλαβών και χωρίς νέες βλάβες.

Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), οριζόμενη ως ο χρόνος από την πρώτη τεκμηριωμένη ανταπόκριση έως την ημερομηνία της πρώτης τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για ενήλικες, παιδιατρικούς και όλους τους ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού αποτελεσματικότητας (N=37), το οποίο περιλάμβανε 32 ασθενείς χωρίς ελλείποντα δεδομένα ανταπόκρισης την εβδομάδα 24 (ανάλυση πλήρων περιπτώσεων).

Πίνακας 9 Σύνοψη εκβάσεων αποτελεσματικότητας στην ΕΡΙΚ-P1

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Ενήλικες ασθενείς	Παιδιατρικοί ασθενείς	Όλοι οι ασθενείς
Κύρια ανάλυση^{1, 2}			
Ανταποκριθέντες την εβδομάδα 24, % (n/N) 95% CI	55,6 (5/9) 21,2, 86,3	30,4 (7/23) 13,2, 52,9	37,5 (12/32) 21,1, 56,3
Διάρκεια απόκρισης (DOR)			
Διάμεση τιμή σε μήνες (εύρος)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% $\geq$ 6 μήνες	40	71	58
% $\geq$ 12 μήνες	20	71	50
NR: Δεν προσδιορίστηκε			
+: λογοκριμένη παρατήρηση			
¹ Κατά την έναρξη, 81% των ασθενών είχαν 1 βλάβη-στόχο, 16% είχαν 2 βλάβες-στόχους, και 3% είχαν 3 βλάβες-στόχους.			
² Όπως προσδιορίστηκε από την ICRR.			

Δύο παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση λόγω κλινικής εξέλιξης της νόσου (μη επιβεβαιωμένης ακτινολογικά) μετά την εβδομάδα 24. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε νέα βλάβη ενώ λάμβανε Vijoice κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στο τέλος της μελέτης, 91,2% όλων των ασθενών (88,9% των ενήλικων ασθενών και 92,3% των παιδιατρικών ασθενών) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν Vijoice.

EPIK-P3

Η EPIK-P3 είναι μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, παρεμβατική μελέτη φάσης II (προηγήθηκε αναδρομική μη παρεμβατική περίοδος) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές των PROS οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Vijoice στο πλαίσιο προγράμματος πρώιμης πρόσβασης, συμμετείχαν στην EPIK-P1, και συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία με αλπελισίμπη μετά το τέλος της EPIK-P1. Αυτή ήταν κυρίως μια μελέτη ασφάλειας που περιλάμβανε ορισμένα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Vijoice ήταν 6,7 έτη (εύρος: 0,4 έως 9,5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vijoice σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των PROS σύμφωνα με το Πρόγραμμα Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ) P/0412/2022, για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων αλπελισίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με PROS υπό από στόματος χορήγησης σχήμα που κυμαινόταν από 50 mg έως 250 mg ημερησίως υπό συνθήκες σίτισης.

Απορρόφηση

Μετά την από στοματος χορήγηση της αλπελισίμπης με τροφή, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) ήταν 3,0 ώρες. Η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της αλπελισίμπης σε υψηλές δόσεις και το Vijoice πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Σχετική βιοδιαθεσιμότητα

Ένα θρυμματισμένο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που χορηγείται ως πόσιμο εναιώρημα σε νερό δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με ένα ακέραιο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Ωστόσο, σε συγκριτική μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας σε δόση 300 mg που συνιστάται στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας, το θρυμματισμένο εναιώρημα έδειξε παρόμοια έκθεση με τα ακέραια δισκία (C_{max} αναλογία 1,00, AUC αναλογία 0,96), υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αλπελισίμπης 50 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τα κοκκία αλπελισίμπης 50 mg υπό συνθήκες λήψης τροφής μετά από γεύμα LFLC, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά στον ρυθμό και την έκταση απορρόφησης της αλπελισίμπης από αυτές τις δύο φαρμακευτικές μορφές όταν χορηγούνται με τροφή.

Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση της αλπελίσιμης επηρεάζεται από την τροφή σε υψηλές δόσεις. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 300 mg αλπελίσιμης, που συνιστάται στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά και πολλές θερμίδες (HFHC) αύξησε την AUC_{inf} κατά 73% και την C_{max} κατά 84%, και ένα γεύμα με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες LFLC αύξησε την AUC_{inf} κατά 77% και την C_{max} κατά 145%. Η αύξηση της γαστρεντερικής διαλυτότητας από την χολή, που απεκκρίνεται ως ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του γεύματος σε λίπος ή θερμίδες, είναι η πιθανή αιτία της επίδρασης της τροφής.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της αλπελίσιμης μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 50 mg σε μορφή κοκκίων που ελήφθη με γεύμα LFLC σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο).

Κατανομή

Η αλπελίσιμη δεσμεύεται μέτρια στην πρωτεΐνη με ελεύθερο κλάσμα 10,8% ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης. Η αλπελίσιμη ήταν εξίσου κατανεμημένη μεταξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος με μέση *in vivo* αναλογία αίματος-πλάσματος 1,03. Καθώς η αλπελίσιμη είναι υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων εκροής, δεν αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο όγκος κατανομής της αλπελίσιμης σε σταθερή κατάσταση μετά την από στόματος χορήγηση (V_{ss}/F) εκτιμήθηκε μέσω μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ σε περίπου 136 λίτρα σε ασθενή αναφοράς με PROS (γυναίκα, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 61 kg).

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες έδειξαν ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη υδρόλυσης BZG791 μέσω χημικής και ενζυματικής αμιδικής υδρόλυσης είναι σημαντικό μεταβολικό μονοπάτι, και ακολουθείται από υδροξυλίωση με τη μεσολάβηση του CYP3A4. Η υδρόλυση της αλπελίσιμης συμβαίνει συστηματικά τόσο από την χημική αποσύνθεση όσο και από την ενζυματική υδρόλυση μέσω ευρέως εκφραζόμενων υψηλής δυνατότητας ενζύμων (εστεράσες, αμιδάσες, χολινεστεράση) που δεν περιορίζονται στο ήπαρ. Οι διαμεσολαβούμενοι από το CYP3A4 μεταβολίτες και γλυκουρονίδια κάλυψαν το ~15% της δόσης, το BZG791 κάλυψε το ~40-45% της δόσης. Η υπόλοιπη δόση η οποία βρέθηκε ως αναλλοίωτη αλπελίσιμη στα ούρα και τα κόπρανα, είτε απεκκρίθηκε ως αλπελίσιμη είτε δεν απορροφήθηκε.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλπελίσιμης εκτιμήθηκε μέσω μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ σε 7,7 ώρες σε ασθενή αναφοράς με PROS (γυναίκα, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 61 kg).

Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας ανθρώπων, μετά την από στόματος χορήγηση η αλπελίσιμη και οι μεταβολίτες της βρέθηκαν κυρίως στα κόπρανα (81,0%) ως αλπελίσιμη ή ως μεταβολίτης BZG791. Η απέκκριση στα ούρα είναι ελάχιστη (13,5%) με αμετάβλητη αλπελίσιμη (2%). Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση [^{14}C]-αλπελίσιμης, το 94,5% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε εντός 8 ημερών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική διαπιστώθηκε ότι ήταν γραμμική όσον αφορά τη δόση και τον χρόνο υπό συνθήκες λήψης τροφής μεταξύ 30 και 450 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις η έκθεση στην αλπελίσιμη (AUC) σε σταθερή κατάσταση είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από την εφάπαξ δόση με μέση συσσώρευση 1,3 ως 1,5 με ημερήσιο δοσολογικό σχήμα.

Μεταβολική αλληλεπίδραση

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2B6

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων αλπελίσιμπης 300 mg με μια εφάπαξ δόση ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4 (μιδαζολάμη), CYP2C8 (ρεπαγλινίδη), CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP2C19 (ομεπραζόλη) και CYP2B6 (βουπροπιόνη), χορηγούμενων ως κοκτέιλ, έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική ΦΚ αλληλεπίδραση. Τα δεδομένα από το υπόστρωμα του CYP2B6 (βουπροπιόνη) θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση ενός υποστρώματος του CYP2C9 (S-βαρφαρίνη) με επαναλαμβανόμενες δόσεις 300 mg αλπελίσιμπης σε σταθερή κατάσταση, αύξησε την έκθεση στην S-βαρφαρίνη κατά μέσο όρο κατά 34% και 19% για τις AUC_{inf} και C_{max} αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση της S-βαρφαρίνης μόνης. Αυτό καταδεικνύει ότι η αλπελίσιμπη είναι ήπιος αναστολέας του CYP2C9.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το ευαίσθητο υπόστρωμα των CYP3A4 και P-gp εβερόλιμους, σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η AUC μειώθηκε κατά 11,2%. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική μεταβολή ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP3A4.

Επαγωγείς του CYP3A4

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η συγχορήγηση αλπελίσιμπης και ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού CYP3A4 επαγωγέα, επιβεβαίωσε ότι υπάρχει κλινικά σημαντική ΦΚ αλληλεπίδραση μεταξύ της αλπελίσιμπης και ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με βάση τους μεταφορείς

Με βάση δεδομένα *in vitro* data, η αναστολή του νεφρικού μεταφορέα οργανικών ανιόντων OAT3 από την αλπελίσιμπη (ή/και τον μεταβολίτη της BZG791) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν την θεραπευτική δόση.

Η αλπελίσιμπη εμφάνισε μόνο ασθενή αναστολή *in vitro* προς τους ευρέως εκφραζόμενους μεταφορείς εκροής (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στην ηπατική πύλη (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) και τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στους νεφρούς (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Καθώς οι μη δεσμευμένες συστηματικές συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (ή οι συγκεντρώσεις στην ηπατική πύλη) τόσο στη θεραπευτική δόση όσο και στη μέγιστη ανεκτή δόση είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις πειραματικά καθοριζόμενες μη δεσμευμένες σταθερές της αναστολής ή IC_{50} , η αναστολή δεν θα μεταφράζεται σε κλινική σημαντικότητα. Λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων αλπελίσιμπης στον εντερικό αυλό, η επίδραση στην εντερική P-gp και BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επίδραση της ηλικίας και του φύλου

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ βασισμένες σε δεδομένα από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο καθώς και από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, έδειξαν ότι οι επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου στη συστηματική έκθεση της αλπελίσιμπης δεν προβλέπεται να απαιτούν προσαρμογή της δόσης.

Επίδραση του σωματικού βάρους

Αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ βασισμένες σε δεδομένα από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, υποδεικνύουν ότι η φαινομενική κάθαρση και ο όγκος κατανομής της αλπελισίμπης αυξάνονται με το σωματικό βάρος. Ως αποτέλεσμα, το χαμηλότερο σωματικό βάρος συσχετίζεται με υψηλότερη συστηματική έκθεση, ενώ το υψηλότερο σωματικό βάρος συσχετίζεται με χαμηλότερη έκθεση για την ίδια δόση. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, το μέγεθος αυτής της επίδρασης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό και δεν δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με PROS.

Παιδιατρικός πληθυσμός (κάτω των 18 ετών)

Παρατηρούμενα δεδομένα ΦΚ σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με PROS υποδεικνύουν σαφή επίδραση του σωματικού βάρους στην έκθεση στην αλπελισίμπη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 18 ετών που έλαβαν αλπελισίμπη 50 mg μία φορά ημερησίως, η μέση AUC_{24h} σε σταθερή κατάσταση μειώθηκε από περίπου 7.250 ng·h/ml σε ασθενείς < 30 kg σε 2.540 ng·h/ml σε ασθενείς ≥ 60 kg (≈65% μείωση), ενώ η μέση C_{max,ss} μειώθηκε από περίπου 747 ng/ml σε 300 ng/ml (≈60% μείωση).

Η φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ σε ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 174 ασθενείς με καρκίνο ηλικίας 65 ετών και άνω, με μέγιστη ηλικία 87 έτη, δεν προβλέπεται κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς με PROS.

Φυλή/Εθνικότητα

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ από δεδομένα ενήλικων ασθενών με καρκίνο και ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με PROS, η οποία περιλάμβανε 542 Λευκούς ασθενείς, 107 Ασιάτες ασθενείς, 12 Μαύρους ή Αφροαμερικανούς ασθενείς, 21 ασθενείς άλλης φυλής και 15 ασθενείς άγνωστης φυλής δείχνει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της φυλής στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης.

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ δεδομένων από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 105 ασθενείς Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής, 523 ασθενείς μη Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής και 69 ασθενείς άγνωστης καταγωγής υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της εθνικότητας στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης.

Εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας

Μία ΦΚ μελέτη σε ενήλικες συμμετέχοντες με φυσιολογική ή μειωμένη ηπατική λειτουργία έδειξε ότι η μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της αλπελισίμπης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε συμμετέχοντες με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η μέγιστη έκθεση της αλπελισίμπης ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε υγιείς συμμετέχοντες (C_{max} GMR [λόγος γεωμετρικού μέσου]=1,00) και η συνολική έκθεση στην αλπελισίμπη ήταν περίπου 26% υψηλότερη (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ δεδομένων από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 433 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min), 198 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 ως < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} 60 ως < 90 ml/min), και 66 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 ως < 60 ml/min/1,73 m²), υποδεικνύει ότι η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζουν την έκθεση στην αλπελισίμπη σε βαθμό που να απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογία ασφάλειας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η πλειοψηφία των παρατηρούμενων επιδράσεων της αλπελισίμπης συσχετίστηκαν με την φαρμακολογική δραστηριότητα της αλπελισίμπης ως p110a ειδικού αναστολέα του μονοπατιού PI3K, όπως η επιρροή στην ομοιόσταση της γλυκόζης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και ο κίνδυνος αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ο μυελός των οστών και ο λεμφοειδής ιστός, το πάγκρεας και ορισμένα αναπαραγωγικά όργανα και των δύο φύλων ήταν τα βασικά όργανα στόχοι για ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 4 ή 13 εβδομάδων που ξεκίνησαν σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 10 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους τομείς και στις αυξητικές πλάκες των οστών. Στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 4 εβδομάδων, τα επίπεδα έκθεσης ήταν 1,3 και 2,5 φορές υψηλότερα από την εκτιμώμενη έκθεση (AUC) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 250 και 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 13 εβδομάδων, τα επίπεδα έκθεσης ήταν 0,2 και 0,3 φορές της εκτιμώμενης έκθεσης (AUC) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 250 και 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι επιδράσεις στον μυελό των οστών, τις αυξητικές πλάκες των οστών, τους τομείς και τον λεμφοειδή ιστό γενικά ήταν αναστρέψιμες με την παύση της θεραπείας. Οι επιδράσεις στο πάγκρεας και τα αναπαραγωγικά όργανα δεν αναστράφηκαν πλήρως αλλά φάνηκε τάση προς αναστροφή. Σε διερευνητικές μελέτες σε αρουραίους βρέθηκαν στοιχεία φλεγμονωδών αλλαγών στο δέρμα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικά σχετικές δόσεις βάσει AUC.

Καρδιαγγειακή φαρμακολογία ασφάλειας

In vitro αναστολή των καναλιών hERG (IC₅₀ 9,4 μM, που αντιστοιχεί σε περίπου 4,2 μg/ml ελεύθερου φαρμάκου) παρουσιάστηκε σε συγκεντρώσεις ~21 φορές και ~31 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη μέγιστη (κορυφή) συγκεντρώση πλάσματος της μη δεσμευμένης αλπελισίμπης σε ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στα 250 mg/ημέρα (ενήλικες) ή 50 mg/ημέρα (ηλικίας 2 έως 5 ετών), αντίστοιχα. Καμία σχετική ηλεκτροφυσιολογική επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε σκύλους.

Καρκινογένεση και γονοτοξικότητα

Η αλπελισίμπη δεν ήταν καρκινογόνος σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης που διεξήχθη σε αρουραίους όταν χορηγήθηκε ημερησίως μέσω στοματικής γαστροστομίας σε δόσεις έως και 4 mg/kg (περίπου 0,3 φορές η κλινική έκθεση σε ασθενείς στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 250 mg/ημέρα με βάση την AUC).

Τα αποτελέσματα των καθιερωμένων *in vitro* μελετών γονιδιοτοξικότητας με την αλπελισίμπη ήταν αρνητικά. Η αλπελισίμπη δεν ήταν γονιδιοτοξική σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους στην οποία ενσωματώθηκε ανάλυση μικροπυρήνων, σε επίπεδα έκθεσης περίπου 2,6 και 5,0 φορές της εκτιμώμενης έκθεσης (AUC) στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης των 250 ή 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους και κουνέλια έχουν δείξει ότι η από στόματος χορήγηση της αλπελισίμπης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση. Σε αρουραίους και κουνέλια μετά από την προγεννητική έκθεση σε αλπελισίμπη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένο βάρος του εμβρύου και αυξημένες περιπτώσεις ανωμαλιών του εμβρύου (μεγεθυμένη κοιλία εγκεφάλου, μειωμένη οστεοποίηση και σκελετικές δυσμορφίες) σε εκθέσεις χαμηλότερες από τη μέση έκθεση που αναμένεται για ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν 250 mg/ημέρα αλπελισίμπης, καταδεικνύοντας δυνατότητα κλινικής σχετικότητας.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αναπαραγωγικά όργανα όπως κολπική ατροφία ή ατροφία της μήτρας και μεταβολές στον κύκλο οίστρου σε αρουραίους, μείωση του βάρους του προστάτη και των όρχεων σε αρουραίους και σκύλους και ατροφία του προστάτη σε σκύλους σε κλινικά σχετικές δόσεις με βάση την AUC.

Σε μελέτες γονιμότητας που διεξήχθησαν σε άρρενες και θήλεις αρουραίους παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιδράσεις. Σε θήλεις, προ- και μετεμφυτευτικές απώλειες, οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένες θέσεις εμφύτευσης και ζώντα έμβρυα, παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης (AUC) περίπου δύο φορές την συνιστώμενη δόση των 250 mg/ημέρα. Σε άρρενες, η γονιμότητα και η αναπαραγωγική απόδοση, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού σπερματοζωαρίων και των παραμέτρων κινητικότητας του σπέρματος, δεν επηρεάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με την εκτιμώμενη έκθεση (AUC) σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση για ενήλικες των 250 mg/ημέρα. Ωστόσο, σε επίπεδα έκθεσης (AUC) ίσα ή κάτω από τη δόση των 250 mg/ημέρα για τον ενήλικα άνθρωπο, τα βάρη των βοηθητικών αδένων (σπερματοδόχοι κύστεις, προστάτης) μειώθηκαν και συσχετίστηκαν μικροσκοπικά με ατροφία ή/και μειωμένη έκκριση στον προστάτη και στις σπερματοδόχους κύστεις, αντίστοιχα.

Φωτοτοξικότητα

Μια *in vitro* εξέταση φωτοτοξικότητας στην κυτταρική γραμμή ινοβλαστών ποντικών Balb/c 3T3 δεν εντόπισε σχετική πιθανότητα φωτοτοξικότητας για την αλπελίσιμπη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτη τοξικότητας 9 εβδομάδων σε νεαρούς αρουραίους που ξεκίνησε σε ζώα ηλικίας 7 ημερών, το NOAEL των 6 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης (AUC) από ό,τι σε παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 50 mg/ημέρα. Στη δόση των 20 mg/kg/ημέρα (2,2 έως 4,2 φορές την εκτιμώμενη έκθεση [AUC] σε παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 50 mg/ημέρα), παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες και μη αναστρέψιμες επιδράσεις στους νεφρούς, οι οποίες περιλάμβαναν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε αγγειακή/περιαγγειακή εντόπιση σε μικρά αγγεία και ελάχιστα έως μέτρια σωληναριακή εκφύλιση/αναγέννηση στη νεφρική θηλή και μυελό. Αντίστοιχες, ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις αζωτού ουρίας παρατηρήθηκαν στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης. Οι εν λόγω επιδράσεις δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετικές για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω βάσει δια-ειδικής σύγκρισης της μεταγεννητικής νεφρικής ανάπτυξης.

Επιπλέον, χαμηλότερα σωματικά βάρη, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση στα αρσενικά και μειωμένα μήκη μηριαίου οστού παρατηρήθηκαν στα 20 mg/kg/ημέρα. Δεν αναφέρθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στα οστά (συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής πλάκας).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Μαννιτόλη (E421)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Υπρομελλόζη (E464)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Σιδήρου οξειδίο, κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξειδίο, ερυθρό (E172), ισχύει μόνο για τις περιεκτικότητες των 50 mg και 200 mg

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Τάλκης (E553b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PCTFE/Al (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο/αλουμίνιο) κυψέλη σφραγισμένη σε συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vijoice 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vijoice 50 mg και 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (28 των 50 mg και 28 των 200 mg).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση του Vijoice ως πόσιμου εναιωρήματος

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, το Vijoice μπορεί να παρασκευαστεί ως πόσιμο εναιώρημα και να ληφθεί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2):

- Τοποθετήστε το(τα) δισκίο(α) Vijoice σε ένα ποτήρι που περιέχει 50 ως 150 ml νερό και αφήστε για περίπου 5 λεπτά πριν από τη σύνθλιψη. Παρασκευάστε το εναιώρημα μόνο με νερό.
- Συνθλίψτε το(τα) δισκίο(α) με ένα κουτάλι και αναδεύστε μέχρι να σχηματιστεί πόσιμο εναιώρημα.
- Χορηγήστε το πόσιμο εναιώρημα αμέσως μετά την παρασκευή.
- Μετά τη χορήγηση του πόσιμου εναιωρήματος, προσθέστε περίπου 20 ως 50 ml νερό στο ίδιο ποτήρι. Αναδεύστε με το ίδιο κουτάλι για να επαναιωρηθούν τυχόν υπολειπόμενα σωματίδια και χορηγήστε όλο το περιεχόμενο του ποτηριού. Εάν παραμείνουν σωματίδια, επαναλάβετε αυτό το βήμα.
- Απορρίψτε το πόσιμο εναιώρημα εάν δεν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή.

Οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση του Vijoice μέσω σωλήνα σίτισης

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν, το Vijoice μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice πρέπει να παρασκευαστούν ως εναιώρημα και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σιλικόνης (μέγιστο μήκος σωλήνα που αξιολογήθηκε: 160 cm) ή πολυουρεθάνης διαμέτρου 5-12 Fr ή μέσω γαστρικού σωλήνα σιλικόνης διαμέτρου 12-24 Fr (μέγιστο μήκος σωλήνα που αξιολογήθηκε: 3,5 cm) (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα δισκία Vijoice πρέπει να παρασκευαστούν ως εναιώρημα ως εξής:

- Τοποθετήστε το(τα) δισκίο(α) Vijoice σε ένα ποτήρι που περιέχει περίπου 40 ml νερό και αφήστε για περίπου 5 λεπτά πριν από τη σύνθλιψη. Παρασκευάστε το εναιώρημα μόνο με νερό.
- Συνθλίψτε το(τα) δισκίο(α) με ένα κουτάλι και αναδεύστε μέχρι να σχηματιστεί εναιώρημα.
- Αμέσως μετά την παρασκευή, αναρροφήστε το εναιώρημα από το ποτήρι σε μία σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης.
- Μετά τη χορήγηση του εναιωρήματος μέσω του σωλήνα σίτισης, προσθέστε περίπου 40 ml νερού στο ίδιο ποτήρι. Αναδεύστε το υγρό με το ίδιο κουτάλι για να επαναιωρηθούν τυχόν υπολειπόμενα σωματίδια. Αναρροφήστε το περιεχόμενο του ποτηριού στην ίδια σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης. Εάν παραμείνουν σωματίδια, επαναλάβετε αυτό το βήμα.
- Απορρίψτε το εναιώρημα εάν δεν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg αλπελισίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία σε φακελίσκο (κοκκία).

Λευκό έως σχεδόν λευκό, ελεύθερης ροής μείγμα σκόνης και κοκκίων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vijoice ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις του φάσματος υπερανάπτυξης που σχετίζεται με PIK3CA (PROS) οι οποίοι απαιτούν συστηματική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Vijoice πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση των PROS.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες ασθενείς είναι 250 mg, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρξει εξέλιξη της νόσου, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με PROS, ή παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 2 έως < 18 ετών)

Η συνιστώμενη αρχική δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι 50 mg, λαμβανόμενη μία φορά ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρξει εξέλιξη της νόσου, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με PROS, ή παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 6 ετών, θα πρέπει να εξεταστεί αύξηση της δόσης σε 125 mg μία φορά ημερησίως για βελτιστοποίηση της ανταπόκρισης (κλινικής/ακτινολογικής) μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με 50 mg μία φορά ημερησίως. Όταν ένας παιδιατρικός ασθενής γίνει 18 ετών, θα πρέπει να εξεταστεί η σταδιακή αύξηση της δόσης έως τα 250 mg. Οι συνιστώμενες αυξήσεις της δόσης ανά ηλικιακή ομάδα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενα επίπεδα δόσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας 2 έως < 18 ετών)

Ηλικία ασθενούς (έτη)	Αρχική δόση	Αύξηση της δόσης
2 έως < 6	50 mg μία φορά ημερησίως	Δεν εφαρμόζεται
6 έως < 18	50 mg μία φορά ημερησίως	125 mg μία φορά ημερησίως

Η φαρμακευτική μορφή κοκκίων σε φακελίσκο των 50 mg πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την επίτευξη δόσης των 50 mg. Σε ενήλικες ασθενείς, η φαρμακευτική μορφή κοκκίων σε φακελίσκο των 50 mg χρησιμοποιείται μόνο σε περίπτωση μείωσης της δόσης (βλ. Πίνακα 2). Δεν πρέπει να συνδυάζονται πολλαπλοί φακελίσκοι κοκκίων των 50 mg για την επίτευξη δόσης 125 mg, 200 mg ή 250 mg.

Παραλειφθείσα δόση

Αν παραληφθεί μια δόση, αυτή μπορεί να ληφθεί αμέσως μετά το φαγητό εντός 9 ωρών μετά την ώρα που χορηγείται συνήθως. Μετά από περισσότερες από 9 ώρες, η δόση πρέπει να παραλείπεται για εκείνη την ημέρα. Την επόμενη ημέρα, η δόση πρέπει να λαμβάνεται τη συνηθισμένη ώρα.

Έμετος

Αν ο ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης, ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει επιπρόσθετη δόση εκείνη την ημέρα και πρέπει να συνεχίζει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα τη συνηθισμένη ώρα.

Τροποποιήσεις δόσης

Για τη διαχείριση των σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή δόσης, μείωση ή/και οριστική διακοπή του Vijoice.

Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Vijoice λόγω ΑΕ στους ενήλικες και στον παιδιατρικό πληθυσμό παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του Vijoice λόγω ΑΕ στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Δράση	Δόση Vijoice πριν από τη μείωση της δόσης	Μειωμένη δόση Vijoice
Ενήλικες ασθενείς		
Πρώτη μείωση δόσης	250 mg μία φορά ημερησίως	125 mg μία φορά ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	125 mg μία φορά ημερησίως	50 mg μία φορά ημερησίως
Παιδιατρικοί ασθενείς		
Μείωση δόσης	125 mg μία φορά ημερησίως	50 mg μία φορά ημερησίως
	50 mg μία φορά ημερησίως	Δεν εφαρμόζεται

Το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν 50 mg ημερησίως.

Οι Πίνακες 3 έως 6 συνοψίζουν τις συστάσεις για προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή του Vijoice για τη διαχείριση συγκεκριμένων ΑΕ. Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών τιμών αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο διαχείρισης κάθε ασθενούς με βάση την ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Υπεργλυκαιμία

Η διαβούλευση με έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και συνιστάται για ασθενείς που είναι προ-διαβητικοί ή εκείνους με γλυκόζη νηστείας (FG) > 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l, δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 ή ηλικία ≥ 75 ετών.

Η διαβούλευση με διαβητολόγο ή επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει να γίνεται πάντοτε για ασθενείς με διαβήτη.

Πίνακας 3 Τροποποίηση δόσης και διαχείριση της υπεργλυκαιμίας

Τιμές FG ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Η τροποποίηση της δόσης και ο χειρισμός πρέπει να βασίζονται μόνο στις τιμές FG (στο πλάσμα/αίμα).	
Βαθμός 1 > ULN*-160 mg/dl ή > ULN-8,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία ² .
Βαθμός 2 > 160-250 mg/dl ή > 8,9-13,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία ² . Ενήλικες ασθενείς: - Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών με την κατάλληλη από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, μειώστε τη δόση του Viiroice κατά 1 επίπεδο δόσης, και ακολουθήστε τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις. Παιδιατρικοί ασθενείς: - Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών με την κατάλληλη από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε προσωρινά το Viiroice έως ότου υπάρξει βελτίωση σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Viiroice στα 50 mg, και ακολουθήστε τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις.

Βαθμός 3 > 250-500 mg/dl ή > 13,9-27,8 mmol/l	Διακόψτε το Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία² και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετων αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως η ινσουλίνη³ για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία όπως ενδείκνυται κλινικά. Χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε το ενδεχόμενο της ενδεικνυόμενης θεραπείας (π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/κετοξέωσης/υπερώσμωσης). Ενήλικες ασθενείς: • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, ξαναρχίστε το Viiroice στο επόμενο κατώτερο επίπεδο δόσης. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών από επαγγελματία υγείας με πείρα στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών μετά την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Viiroice. Παιδιατρικοί ασθενείς: • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, ξαναρχίστε Viiroice στα 50 mg. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών από επαγγελματία υγείας με πείρα στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας προκειμένου να καθοριστεί εάν η θεραπεία με Viiroice πρέπει να ξαναρχίσει ή να διακοπεί οριστικά. • Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών μετά την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3}, διακόψτε οριστικά το Viiroice. • Αν η υπεργλυκαιμία επανεμφανιστεί σε βαθμό ≥ 3, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Viiroice.
Βαθμός 4 > 500 mg/dl ή > 27,8 mmol/l	Διακόψτε το Viiroice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία^{2,3} (χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε την ενδεικνυόμενη θεραπεία [π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/κετοξέωσης/υπερώσμωσης]), κάντε επανέλεγχο FG εντός 24 ωρών και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. • Αν η FG μειωθεί σε ≤ 500 mg/dl ή $\leq 27,8$ mmol/l, ακολουθήστε έπειτα τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις για το βαθμό 3. • Αν η FG επιβεβαιωθεί στα > 500 mg/dl ή > 27,8 mmol/l, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Viiroice.
*ULN: άνω όριο φυσιολογικών τιμών ¹ Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FG) αντανakλούν το βαθμό υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 4.03 CTCAE = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα. ² Τα ενδεικνυόμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μετφορμίνη σε ασθενείς ≥ 10 ετών ή αναστολείς SGLT2 ή ευαίσθητοποιητές ινσουλίνης (όπως θειαζολιδινεδιόνες ή αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) σε ενήλικες ασθενείς, πρέπει χορηγούνται και να εξετάζονται οι αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης για συστάσεις δοσολογίας και τιτλοποίησης δόσης, σε συνδυασμό με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του διαβήτη. ³ Όπως συνιστάται στο πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης, η ινσουλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην είναι απαραίτητο στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας που προκλήθηκε από την αλπελίσιμπη δεδομένης της σύντομης ημίσειας ζωής της αλπελίσιμπης και της προσδοκίας ότι τα επίπεδα γλυκόζης θα σταθεροποιηθούν μετά την διακοπή του Viiroice.	

Εξάνθημα

Η χορήγηση αντισταμινικών από στόματος μπορεί να εξεταστεί ως προφύλαξη κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Vijoice. Επιπροσθέτως, τα αντισταμινικά συνιστώνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του εξανθήματος.

Η τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να ξεκινάει με τα πρώτα σημεία εξανθήματος και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή πρέπει να εξετάζονται ως επιλογή για τα μέτρια ως σοβαρά εξανθήματα. Με βάση την βαρύτητα του εξανθήματος το Vijoice μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4. Εάν η διάγνωση καθοριστεί ως σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη αντίδραση (SCAR), το Vijoice πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 4 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση του εξανθήματος

Βαθμός¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς²
Όλοι οι βαθμοί	Πρέπει πάντα να εξετάζεται το ενδεχόμενο παροχής συμβουλών από δερματολόγο.
Βαθμός 1 (< 10% ΕΕΣ* με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Εξετάστε την προσθήκη από στόματος θεραπείας με αντισταμινικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Εάν το ενεργό εξάνθημα δεν βελτιώνεται εντός 28 ημερών κατάλληλης θεραπείας, προσθέστε μια χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς.
Βαθμός 2 (10-30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και από στόματος αντισταμινικά. Εξετάστε τη χορήγηση θεραπείας με χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς. Εφόσον το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1 εντός 10 ημερών, το συστηματικό κορτικοστεροειδές μπορεί να διακοπεί.
Βαθμός 3 (π.χ. σοβαρό εξάνθημα που δεν ανταποκρίνεται σε ιατρική αντιμετώπιση) (> 30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Διακόψτε το Vijoice και ξεκινήστε ή ενισχύστε την θεραπεία με τοπικά/από στόματος κορτικοστεροειδή και από στόματος αντισταμινικά. Ενήλικες ασθενείς: - Μόλις το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς: - Μόλις το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg συνεχίζοντας παράλληλα την από στόματος θεραπεία με αντισταμινικά είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Διακόψτε οριστικά το Vijoice εάν: - Τα αντισταμινικά χορηγούνταν κατά την εμφάνιση του εξανθήματος και η δόση τους δεν μπορεί να αυξηθεί - Το εξάνθημα επανεμφανίζεται σε βαθμό ≥ 3

Βαθμός 4 (π.χ. σοβαρές φυσαλιδώδεις, πομφολυγώδεις ή απολεπιστικές δερματικές καταστάσεις) (οποιοδήποτε % ΕΕΣ σχετίζεται με εκτενή επιλοΐμωξη, με ένδειξη για ενδοφλέβια αντιβιοτικά, απειλητικές για τη ζωή συνέπειες)	Διακόψτε οριστικά το Vijoice.
* ΕΕΣ: εμβადόν επιφάνειας σώματος ¹ Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0. ² Η χορήγηση αντισταμινικών πριν από την εμφάνιση του εξανθήματος μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του εξανθήματος.	

Διάρροια ή κολίτιδα

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται η διαβούλευση με έναν ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση των γαστρεντερικών διαταραχών.

Πίνακας 5 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση της διάρροιας ή της κολίτιδας

Βαθμός ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Βαθμός 1	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
Βαθμός 2	Διακόψτε τη δόση του Vijoice έως ότου υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στο ίδιο επίπεδο. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ενήλικες ασθενείς²: - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 2, διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς²: - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 2, διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1, στη συνέχεια ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg.
Βαθμός 3	Διακόψτε τη χορήγηση του Vijoice μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό ≤ 1. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ενήλικες ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Για υποτροπιάζουσα βαθμού ≥ 3, εξετάστε την οριστική διακοπή του Vijoice.
Βαθμός 4	Διακόψτε οριστικά το Vijoice ³ .
¹ Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0. ² Για κολίτιδα βαθμού 2 και 3, πρέπει να εξετάζεται επιπρόσθετη θεραπεία, όπως τα στεροειδή. ³ Για διάρροια βαθμού 3 και 4, ο χειρισμός των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας, περιλαμβανομένων παρακολούθησης ηλεκτρολυτών, χορήγηση αντιεμετικών και αντιδιαρρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή/και αναπλήρωση υγρών και συμπληρώματα ηλεκτρολυτών σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.	

Πίνακας 6 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση άλλων τοξικοτήτων (με την εξαίρεση της υπεργλυκαιμίας, του εξανθήματος, της διάρροιας ή της κολίτιδας)

Βαθμός ¹	Σύσταση για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης του Vijoice. Ξεκινήστε την ενδεικνυόμενη ιατρική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις ^{2,3,4,5} .
Βαθμός 3	Διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι τη βελτίωση σε βαθμό ≤ 1. Ενήλικες ασθενείς^{2,3}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Παιδιατρικοί ασθενείς^{4,5}: - Μόλις υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1, είτε ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg είτε διακόψτε οριστικά το Vijoice. - Εάν η ΑΕ υποτροπιάσει σε βαθμό ≥ 3, εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Vijoice. - Εξετάστε τη διαβούλευση με εξειδικευμένο ιατρό που διαθέτει εξειδικευμένη πείρα στον τομέα της σχετικής ΑΕ.
Βαθμός 4	Οριστική διακοπή του Vijoice.

¹ Βαθμός σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0

² Για αύξηση ολικής χολερυθρίνης βαθμού 2 σε ενήλικες ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την υποχώρηση σε βαθμού ≤ 1 . Αν η βελτίωση έγινε σε ≤ 14 ημέρες, ξαναρχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης. Αν η βελτίωση έγινε σε > 14 ημέρες, ξαναρχίστε το Vijoice στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.

³ Για την παγκρεατίτιδα βαθμού 2 και 3 σε ενήλικες ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 και ξαναρχίστε στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Επιτρέπεται μόνο μία μείωση δόσης. Αν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Vijoice.

⁴ Για αύξηση ολικής χολερυθρίνης βαθμού 2 σε παιδιατρικούς ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την υποχώρηση σε βαθμού ≤ 1 . Αν η βελτίωση έγινε σε ≤ 14 ημέρες, ξαναρχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης. Αν η βελτίωση έγινε σε > 14 ημέρες ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg (σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις των 125 mg ή 50 mg).

⁵ Για την παγκρεατίτιδα βαθμού 2 και 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς, διακόψτε τη δόση του Vijoice μέχρι την βελτίωση σε βαθμό ≤ 1 και ξαναρχίστε το Vijoice στα 50 mg. Αν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Vijoice.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσοχή στον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Με βάση μια μελέτη για την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε ενήλικες συμμετέχοντες με φυσιολογική ή με μειωμένη ηπατική λειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh κατηγορία A, B ή C, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μία φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση του πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 έως < 90 ml/min) ή μέτρια (eGFR 30 έως < 60 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με την αλπελίσιμπη σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vijoice σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Vijoice προορίζεται για από στόματος χρήση. Θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα κοκκία μπορούν είτε να χυθούν απευθείας πάνω στη γλώσσα είτε να αναμειχθούν με νερό, γάλα, χυμό μήλου, γιαούρτι ή πουρέ μήλου (βλ. παράγραφο 6.6).

Κάθε φακελίσκος προορίζεται για μία μόνο χρήση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μερικές ποσότητες κοκκίων από έναν φακελίσκο για την προετοιμασία δόσης.

Κανένας φακελίσκος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν η σφράγιση του φακελίσκου είναι σπασμένη.

Σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν, το Vijoice μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Τα κοκκία πρέπει να χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα σιλικόνης ή πολυουρεθάνης διαμέτρου 8-12 Fr ή μέσω γαστρικού σωλήνα σιλικόνης διαμέτρου 12-24 Fr (βλ. παράγραφο 6.6).

Τα Vijoice κοκκία σε φακελίσκο και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice δεν πρέπει να συνδυάζονται για την επίτευξη της συνταγογραφούμενης δόσης των 125 mg ή 250 mg. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για την επίτευξη αυτών των υψηλότερων δόσεων. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης)

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock] και του αγγειοοιδήματος), που εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, δύσπνοια, εξάνθειες, εξάνθημα, πυρετό ή ταχυκαρδία, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Vijoice (βλ. παράγραφο 4.8). Το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Πρέπει να γίνεται έγκαιρη έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), του πολύμορφου ερυθήματος (EM), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), και της αντίδρασης σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), έχουν εμφανιστεί σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν αλπελισίμπη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν Vijoice.

Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ιστορικό SCARs.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των SCARs (π.χ. πρόδρομο στάδιο πυρετού, γριπώδη συμπτώματα, βλάβες του βλεννογόνου ή επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα). Αν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα SCARs, το Vijoice πρέπει να διακόπτεται μέχρι να καθοριστεί η αιτιολογία της αντίδρασης. Συνιστάται αναζήτηση συμβουλών από δερματολόγο.

Αν επιβεβαιωθεί SCAR, το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη του Vijoice σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενες SCARs. Αν δεν επιβεβαιωθεί SCAR, μπορεί να χρειαστούν τροποποιήσεις δόσης του Vijoice, τοπικά ή συστηματικά κορτικοστεροειδή, ή από στόματος θεραπεία με αντιισταμινικά όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπεργλυκαιμία

Σοβαρή υπεργλυκαιμία, σε μερικές περιπτώσεις σχετιζόμενη με υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετώτικο σύνδρομο (HHNKS), έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vijoice (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά κετοξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλπελισίμη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας.

Η αρχική κατάσταση διαβήτη και προδιαβήτη, ο αρχικός BMI ≥ 30 και η αρχική ηλικία ≥ 75 ετών έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλπελισίμη στο πλαίσιο της ογκολογίας.

Καθώς η υπεργλυκαιμία μπορεί να παρουσιαστεί με αιφνίδια έναρξη μετά από την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η συχνή αυτό-παρακολούθηση κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες και ιδιαιτέρως εντός των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα για την παρακολούθηση της FG προτείνεται στον Πίνακα 7.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία για αλλαγές του τρόπου ζωής που μπορεί να μειώσουν την υπεργλυκαιμία (π.χ. περιορισμοί στη διατροφή και φυσική δραστηριότητα).

Πίνακας 7 Πρόγραμμα για την παρακολούθηση της FG

	Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων FG* και HbA1c σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vijoice	Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων FG και HbA1c σε ασθενείς με διαβήτη, προδιαβητικούς, με BMI ≥ 30 ή ηλικίας ≥ 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με Vijoice
Κατά τη διαλογή, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vijoice	Έλεγχος των επιπέδων FG, HbA1c, βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος του ασθενούς (βλ. Πίνακα 3).	
Μετά την έναρξη της θεραπείας με Vijoice	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της FG τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 2 εβδομάδες, στη συνέχεια τουλάχιστον μία φορά κάθε 4 εβδομάδες, όπως ενδείκνυται κλινικά, σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας ¹ .	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της FG πιο συχνά για τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Μετά συνεχίστε να παρακολουθείτε την FG όσο συχνά χρειάζεται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας ¹ .
	Η HbA1c πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες όπως ενδείκνυται κλινικά.	
Αν εμφανιστεί υπεργλυκαιμία μετά την έναρξη της θεραπείας με το Vijoice	Παρακολουθήστε την FG τακτικά σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας υγείας και τουλάχιστον μέχρι η FG μειωθεί σε φυσιολογικά επίπεδα.	
	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα συνεχίστε την παρακολούθηση της FG τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, και στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, και παρακολουθείτε την FG σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας με ειδικότητα στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.	

* FG: γλυκόζη νηστείας

¹ Όλη η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να γίνεται κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού όπως ενδείκνυται κλινικά.

Πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς για τα σημεία και τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (π.χ. υπερβολική δίψα, περισσότερη ούρηση απ' ό,τι συνήθως ή μεγαλύτερη ποσότητα ούρων απ' ό,τι συνήθως, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).

Η ασφάλεια του Vijoice σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 1 και μη ελεγχόμενο διαβήτη Τύπου 2 δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να χρειαστούν εντατική θεραπεία για τον διαβήτη και θα πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση.

Με βάση την βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Vijoice όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων πνευμονίτιδας/οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αλπελισίμπη στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vijoice. Πρέπει να παρέχεται συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση. Σε ασθενείς που έχουν νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση ή που υποπτεύονται ότι έχουν αναπτύξει πνευμονίτιδα, η θεραπεία με Vijoice πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται για πνευμονίτιδα. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά σημεία από το αναπνευστικό και συμπτώματα όπως υποξία, βήχα, δύσπνοια ή διάμεσες διηθήσεις σε ακτινολογική εξέταση και στους οποίους έχει αποκλειστεί η λοίμωξη, η νεοπλασία και άλλα αίτια μέσω των ενδεικνυόμενων εξετάσεων. Το Vijoice πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη πνευμονίτιδα.

Διάρροια ή κολίτιδα

Σοβαρή διάρροια και οι κλινικές συνέπειές της, όπως η αφυδάτωση και η οξεία νεφρική βλάβη, και κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλπελισίμπη στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vijoice.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση διάρροιας και άλλων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και βλέννα ή αίμα στα κόπρανα. Με βάση την σοβαρότητα της διάρροιας ή της κολίτιδας, μπορεί να απαιτηθεί διακοπή, μείωση ή οριστική διακοπή της δόσης του Vijoice, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 5 (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες να ξεκινήσουν αντιδιαρροϊκή αγωγή, να αυξήσουν τα υγρά από στόματος, και να ενημερώσουν τον ιατρό τους εάν παρουσιαστεί διάρροια ή άλλα συμπτώματα κολίτιδας ενόσω λαμβάνουν Vijoice. Ασθενείς με κολίτιδα ενδέχεται να χρειαστούν επιπρόσθετη θεραπεία, όπως εντερικώς δρώντα ή/και συστηματικά στεροειδή.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αλπελισίμπη και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με αλπελισίμπη. Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η αλπελισίμπη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικώς δρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν μία μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανώς έγκυες ή που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια λήψης της αλπελισίμπης και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με αλπελισίμπη (βλ. παράγραφο 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις του Vijoice στην ανάπτυξη και την εξέλιξη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 18 ετών με PROS δεν είναι γνωστές.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

Αναστολείς της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP)

Η αλπελισίμπη είναι υπόστρωμα για το BCRP *in vitro*. Το BCRP εμπλέκεται στην αποβολή μέσω ήπατος και χοληφόρων και στην εντερική απέκκριση της αλπελισίμπης, επομένως η αναστολή του BCRP στο ήπαρ και στο έντερο κατά τη διάρκεια της αποβολής μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλπελισίμπη. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολείς του BCRP (π.χ. κυκλοσπορίνη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

Ουσίες που μειώνουν την οξύτητα

Η συγχορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα H2 ρανιτιδίνη σε συνδυασμό με εφάπαξ από στόματος δόση 300 mg αλπελισίμπη, όπως συνιστάται στο πλαίσιο της ογκολογικής θεραπείας, μείωσε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της αλπελισίμπης και μείωσε τη συνολική έκθεση στην αλπελισίμπη. Κατά την λήψη γεύματος με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες (LFLC), η AUC_{inf} μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 21% και η C_{max} κατά 36% με τη ρανιτιδίνη. Κατά την απουσία τροφής, η επίδραση ήταν πιο εμφανής με 30% μείωση της AUC_{inf} και 51% μείωση στη C_{max} με τη ρανιτιδίνη σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας χωρίς τη συγχορήγηση ρανιτιδίνης. Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού δεν έδειξε σημαντική επίδραση της συγχορήγησης ουσιών μείωσης των οξέων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, των ανταγωνιστών υποδοχέα H2 και των αντιόξινων, στην φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης. Συνεπώς, η αλπελισίμπη μπορεί να συγχορηγηθεί με παράγοντες που μειώνουν τα οξέα, με την προϋπόθεση η αλπελισίμπη να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς CYP3A4

Η χορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης (ενός ισχυρού CYP3A4 επαγωγέα) μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενη από συγχορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος δόσης 300 mg αλπελισίμπης την ημέρα 8, μείωσε την C_{max} της αλπελισίμπης κατά 38% και την AUC κατά 57% σε υγιείς ενήλικες (N=25). Η συγχορήγηση 600 mg ριφαμπικίνης μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες με αλπελισίμπη 300 mg μία φορά την ημέρα με έναρξη από την ημέρα 8 έως τη μέρα 15 μείωσαν την C_{max} σταθερής κατάστασης της αλπελισίμπης κατά 59% και την AUC κατά 74%.

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 προκαλεί μείωση της AUC της αλπελισίμπης, η οποία μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αλπελισίμπης. Η συγχορήγηση της αλπελισίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. απαλουταμίδη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, υπερικό το διάτρητο [*Hypericum perforatum*]) θα πρέπει να αποφεύγεται και να εξετάζεται η επιλογή συγχορήγησης ενός εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς ή με ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής του CYP3A4.

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από την αλπελισίμη

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2B6

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης κατά τη συγχρόνηση της αλπελισίμης με υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. εβερόλιμους, μιδαζολάμη), υποστρώματα CYP2C8 (π.χ. ρεπαγλινίδη), υποστρώματα CYP2C9 (π.χ. βαρφαρίνη) ή υποστρώματα CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη). Για υποστρώματα CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη), δεν παρατηρήθηκαν σχετικές αλλαγές στην έκθεση όταν συγχρορηγήθηκαν με αλπελισίμη, εν τούτοις τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εξετάζονται με προσοχή λόγω των περιορισμένων δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η συγχρόνηση της αλπελισίμης με εβερόλιμους, που είναι ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές ΦΚ αλληλεπιδράσεις (μείωση της AUC κατά 11,2%) μεταξύ αλπελισίμης και υποστρωμάτων CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκθεση στο εβερόλιμους σε δόσεις της αλπελισίμης που κυμαίνονταν από 250 ως 300 mg.

Σε υγιή άτομα, η συγχρόνηση υποστρώματος CYP2C9 (S-βαρφαρίνη) με αλπελισίμη αύξησε την έκθεση στην S-βαρφαρίνη κατά μέσο όρο κατά 34% και 19% για τις AUC_{inf} και C_{max} αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση της S-βαρφαρίνης μόνης, καταδεικνύοντας ότι η αλπελισίμη είναι ήπιος αναστολέας του CYP2C9.

Ουσίες που είναι υποστρώματα μεταφορέων

In vitro αξιολογήσεις έδειξαν ότι η αλπελισίμη (ή/και ο μεταβολίτης της BZG791) έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις δραστηριότητες των μεταφορέων φαρμάκων OAT3 και των σπλαχνικών BCRP και P-gp. Η αλπελισίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων που επιδεικνύουν στενό θεραπευτικό δείκτη γιατί η αλπελισίμη μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ αλπελισίμης και ορμονικών αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με καρκίνο (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας. Καθώς δεν είναι γνωστό εάν η αλπελισίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των συστηματικώς δρώντων ορμονικών αντισυλληπτικών, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν μία μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανώς έγκυες ή που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια λήψης του Viiroice και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλπελίσιμης σε εγκύους. Ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης της αλπελίσιμης υποδηλώνει κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Vijoice δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με αλπελίσιμη.

Η κατάσταση κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vijoice.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλπελίσιμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Εξαιτίας της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο θηλάζον βρέφος συνιστάται οι γυναίκες να μην θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Vijoice.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την επίδραση της αλπελίσιμης στη γονιμότητα. Με βάση μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης που αφορούν την τοξικότητα και τη γονιμότητα σε ζώα, η αλπελίσιμη μπορεί να διαταράξει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vijoice έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση και θολή όραση έχουν εμφανιστεί σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αλπελίσιμη στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας και μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vijoice. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα στην περίπτωση που εμφανίσουν κόπωση ή θολή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων, οι πιο συχνές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν υπεργλυκαιμία (27,8%), διάρροια (27,8%), κεφαλαλγία (22,2%), στοματίτιδα (16,7%), αλωπεκία (16,7%), δερματίτιδα (16,7%), ξηρό δέρμα (16,7%) και ναυτία (11,1%). Οι ΑΕ βαθμού 3-4 ήταν μειωμένα φωσφορικά αίματος (11,1%), αφυδάτωση (5,6%), αυξημένη κρεατινίνη αίματος (5,6%) και αυξημένη γλυκόζη (5,6%). Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν αφυδάτωση (5,6%) και υπεργλυκαιμία (5,6%). Η ΑΕ αλωπεκία (όλων των βαθμών) οδήγησε σε μείωση δόσης (5,6%). ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή δόσης (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (5,6%), ναυτία (5,6%), ξηρότητα βλεννογόνων (5,6%) και κεφαλαλγία (5,6%).

Στους παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων, οι πιο συχνές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν στοματίτιδα (23,1%) και διάρροια (12,8%). Δεν αναφέρθηκαν ΑΕ βαθμού 3-4. Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (2,6%) και αφυδάτωση (2,6%). ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή δόσης (όλων των βαθμών) ήταν έμετος (2,6%) και αφυδάτωση (2,6%).

Οι πιο συχνές ΑΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II (όλων των βαθμών) ήταν κοιλιακό άλγος (33,7%), κεφαλαλγία (30,3%), διάρροια (28,1%) και έμετος (24,7%). ΑΕ βαθμού 3-4 ήταν αυξημένη λιπάση (3,4%), μειωμένη όρεξη (1,1%) και διάρροια (1,1%). Σοβαρές ΑΕ (όλων των βαθμών) ήταν διάρροια (1,1%), κεφαλαλγία (1,1%) και εξάνθημα (1,1%). Διακοπές δόσης λόγω ΑΕ σημειώθηκαν σε 9,0% των ασθενών, οι πιο συχνές ΑΕ που απαιτούσαν διακοπή δόσης ήταν έμετος (2,2%), εξάνθημα (2,2%) και διάρροια (2,2%). ΑΕ που οδήγησαν σε οριστική διακοπή (όλων των βαθμών) ήταν αλωπεκία (2,2%) και μειωμένη όρεξη (1,1%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δεδομένα από αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων σε 18 ενήλικες και 39 παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλπελισίμπη σε πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης με αρχική δόση έναρξης στα 250 mg για τους ενήλικες ασθενείς και 50 mg για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 42 μήνες (εύρος: 3,4 έως 74,8 μήνες). Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται επίσης σε δεδομένα παρεμβατικής κλινικής μελέτης φάσης II σε 89 παιδιατρικούς ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 82 ασθενών ηλικίας 6 έως < 18 ετών και 7 ασθενών ηλικίας 2 έως < 6 ετών), οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αλπελισίμπη με αρχική δόση έναρξης 50 mg, για διάμεση διάρκεια έκθεσης περίπου 30 μήνες. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος οι ΑΕ ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ΑΕ παρουσιάζονται με σειρά μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ΑΕ βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < $1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < $1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < $1/1.000$), πολύ σπάνιες (< $1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 8 ΑΕ που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Vioice

Ανεπιθύμητες ενέργειες	ΕΡΙΚ-P1 και ΕΡΙΚ-P3* συγκεντρωτικά δεδομένα αναδρομικής περιόδου		ΕΡΙΚ-P2 ¹	Υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς
	Ενήλικες ασθενείς N = 18	Παιδιατρικοί ασθενείς N = 39	Παιδιατρικοί ασθενείς N = 89	
	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				
Υπερευαισθησία [#]	-	-	-	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές				
Υπεργλυκαιμία ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Πολύ συχνές
Αφυδάτωση	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
Κεφαλαλγία	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Πολύ συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές				
Διάρροια	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Πολύ συχνές
Έμετος	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Πολύ συχνές
Στοματίτιδα	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Πολύ συχνές
Ναυτία	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				
Εξάνθημα ³	-	-	10 (11,2)	Πολύ συχνές
Δερματίτιδα ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Πολύ συχνές
Ξηρό δέρμα	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Πολύ συχνές
Αλωπεκία	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Πολύ συχνές
Ακμή ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Συχνές
Κνησμός	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
Ξηρότητα βλεννογόνου ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Συχνές

Διερευνήσεις ⁷				
Μειωμένα φωσφορικά αίματος	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Πολύ συχνές
Μειωμένο ασβέστιο αίματος ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Πολύ συχνές
Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Πολύ συχνές
Αυξημένη γλυκόζη	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Πολύ συχνές
Αυξημένη λιπάση ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Πολύ συχνές

Βαθμολόγηση σύμφωνα με το CTCAE Έκδοση 4.03.

¹ Τα δεδομένα EPIK-P2 αναφέρονται στην περίοδο θεραπείας με αλπελισίμπη οποία περιλαμβάνει παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αλπελισίμπης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο στην αλπελισίμπη μετά από μία περίοδο 16 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο.

² Υπεργλυκαιμία: περιλαμβάνει υπεργλυκαιμία, αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένη γλυκόζη αίματος.

³ Εξάνθημα: περιλαμβάνει εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες και εξάνθημα βλατιδώδες. Εξάνθημα αναφέρθηκε σε 13,8% των ενήλικων ασθενών που έλαβαν μη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης 125 mg στην EPIK-P2.

⁴ Δερματίτιδα: περιλαμβάνει δερματίτιδα, εξάνθημα από φάρμακο και έκζεμα.

⁵ Ακμή: περιλαμβάνει ακμή και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή.

⁶ Ξηρότητα βλεννογόνου: περιλαμβάνει ξηρό στόμα και αιδοιοκολπική ξηρότητα.

⁷ Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντανακλούν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν μετά την έναρξη τις χειρότερες εργαστηριακές μετρήσεις.

⁸ Χρησιμοποιήθηκαν διορθωμένες τιμές ασβεστίου για αυτήν την παράμετρο.

⁹ Δεν υπάρχει διαθέσιμη βαθμολόγηση CTCAE.

¹⁰ Αυξημένη λιπάση αναφέρθηκε σε 23,8% των ενήλικων ασθενών που έλαβαν μη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης 125 mg στην EPIK-P2.

* Σαράντα ασθενείς στην EPIK-P3 συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία με αλπελισίμπη σε μια προοπτική περίοδο. Πρόσθετα δεδομένα ασφάλειας από την ανάλυση 3-ετών της προοπτικής περιόδου της EPIK-P3, με πρόσθετη διάμεση διάρκεια έκθεσης 39,1 μήνες (εύρος: 17-42 μήνες) δεν έδειξαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες ή κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που αναφέρθηκαν εκτός του πληθυσμού ασφάλειας των EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμάται από την EPIK-P2 σύμφωνα με την ενότητα 4.8, *Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητη αναφορά*, της κατευθυντήριας οδηγίας SmPC 2009.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης ιατρικών αρχείων και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας (10/57), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 61,3 εβδομάδες (εύρος: 3,3 έως 123,1 εβδομάδες) και 12,4 εβδομάδες (εύρος: 2,4 έως 133,4 εβδομάδες) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα. Βαθμού 2 διάρροια (μέγιστος βαθμός) αναφέρθηκε σε 2,6% των παιδιατρικών ασθενών. Αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν σε 11,1% των ενήλικων ασθενών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο διάρροιας (25/89), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 14,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1 έως 71,1 εβδομάδες). Διάρροια βαθμού 2 και βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 3,4% και 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Ο μέγιστος βαθμός ήταν βαθμός 3. Αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν σε 13,5% των παιδιατρικών ασθενών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλωπεκία

Σε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν στις αναδρομικές μελέτες ανασκόπησης διαγραμμάτων και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αλωπεκίας (3/18), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης αλωπεκίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 31,6 εβδομάδες (εύρος: 13,0 έως 34,0 εβδομάδες). Σε ενήλικες ασθενείς που εντάχθηκαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II που έλαβαν θεραπεία με τη μη-συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης των 125 mg, αναφέρθηκε αλωπεκία στο 36,3% των ασθενών.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στην παρεμβατική κλινική μελέτη φάσης II με παρεμβατικό χαρακτήρα και παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αλωπεκίας (11/89), η διάμεση χρονική στιγμή εμφάνισης αλωπεκίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 40,4 εβδομάδες (εύρος: 3,6 έως 110,6 εβδομάδες).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας εμφανίζουν συνέπεια με το προφίλ ασφάλειας της αλπελισίμπης και συμπεριλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, τη ναυτία, την εξασθένηση και το εξάνθημα.

Αντιμετώπιση

Γενικά συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας όταν είναι απαραίτητο. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το Vijoice.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, αναστολείς της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI3K), κωδικός ATC: L01EM03

Μηχανισμός δράσης

Η αλπελισίμπη είναι α-ειδικός κατηγορίας I αναστολέας φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI3Kα). Οι μεταλλάξεις αύξησης λειτουργικότητας στο γονίδιο που κωδικοποιεί την καταλυτική α-υπομονάδα της PI3K (PIK3CA) οδηγούν σε ενεργοποίηση της PI3Kα και της σηματοδότησης της AKT, κυτταρική μεταμόρφωση και την δημιουργία όγκων σε μοντέλα *in vitro* και *in vivo*.

Σωματικές ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PIK3CA, που οδηγούν σε μωσαϊκό γονότυπο, έχουν βρεθεί ότι προκαλούν ένα φάσμα υπερπλασιών και δυσπλασιών, το οποίο περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα κλινικά αναγνωρίσιμων διαταραχών γνωστών ως PROS.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

EPIK-PI

Το Vijoice αξιολογήθηκε σε αναδρομική μελέτη ανασκόπησης ιατρικών αρχείων σε 57 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με PROS οι οποίοι έλαβαν Vijoice στο πλαίσιο προγράμματος πρώιμης πρόσβασης. Οι επιλέξιμοι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικές εκδηλώσεις PROS που αξιολογήθηκαν από τον θεράποντα ιατρό ως σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και απαιτούσαν θεραπεία και είχαν τεκμηριωμένη απόδειξη μετάλλαξης στο γονίδιο PIK3CA.

Η ΕΡΙΚ-P1 περιλάμβανε 18 ενήλικες ασθενείς στους οποίους η συνιστώμενη δόση Vioice ήταν 250 mg. Η μελέτη περιλάμβανε επίσης 39 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 18 ετών), εκ των οποίων οι 35 έλαβαν τη συνιστώμενη αρχική δόση Vioice των 50 mg. Είκοσι πέντε τοις εκατό (25,6%) των παιδιατρικών ασθενών χρειάστηκε τουλάχιστον μία αύξηση δόσης Vioice κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 14 ετών (εύρος: 2 έως 50 ετών). 19,3% των ασθενών ήταν ηλικίας 2 έως < 6 ετών, 21,1% ήταν ηλικίας 6 έως < 12 ετών, 28,1% ήταν ηλικίας 12 έως < 18 ετών, και 31,6% ήταν ηλικίας $\geq$ 18 ετών, 57,9% ήταν γυναίκες. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, 93,0% είχαν συγγενή υπερπλασία και 7,0% είχαν έναρξη υπερπλασίας στην πρώιμη παιδική ηλικία. Οι ασθενείς παρουσίαζαν ετερογενείς εκδηλώσεις PROS συμπεριλαμβανομένων της συγγενούς, λιπωματοδούς υπερανάπτυξης/υπερπλασίας, των αγγειακών δυσπλασιών, των επιδερμικών σπύλων και του συνδρόμου σκολίωσης/σκελετικών/σπονδυλικών ανωμαλιών (CLOVES, 73,7%), της μεγαλεγκεφαλίας-τριχοειδικών δυσπλασιών με πολυμικρογυρία (MCAP, 14,0%), του συνδρόμου Klippel-Trenaunay (KTS, 8,8%), της διθητικής λιπωμάτωσης προσώπου (FIL, 5,3%), των μεγαλεγκεφαλίας-τριχοειδικών δυσπλασιών (MCM, 1,8%), και άλλων (3,5%). Επτά τοις εκατό (7,0%) των ασθενών είχαν ταυτόχρονες εκδηλώσεις CLOVES και MCAP.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Vioice ήταν 18,1 μήνες (εύρος: 3,4 έως 49,9 μήνες) σε όλους τους ασθενείς, 19,2 μήνες (εύρος: 8 έως 49,9 μήνες) σε ενήλικες ασθενείς, και 18 μήνες (εύρος: 3,4 έως 41,8 μήνες) σε παιδιατρικούς ασθενείς. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό (78,9%) όλων των ασθενών, 83,3% των ενήλικων ασθενών και 76,9% των παιδιατρικών ασθενών έλαβαν Vioice για περισσότερο από 12 μήνες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό των ασθενών με ακτινολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 24 όπως προσδιορίστηκε από ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική αξιολόγηση (ICRR), η οποία ορίστηκε με την επίτευξη μείωσης $\geq$ 20% από την αρχική τιμή στο άθροισμα του μετρήσιμου όγκου των βλαβών-στόχων (1 έως 3 βλάβες), υπό την προϋπόθεση ότι καμία από τις επιμέρους βλάβες-στόχους δεν παρουσίασε αύξηση $\geq$ 20% από την αρχική τιμή και απουσία εξέλιξης των μη στοχευμένων βλαβών και χωρίς νέες βλάβες.

Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), οριζόμενη ως ο χρόνος από την πρώτη τεκμηριωμένη ανταπόκριση έως την ημερομηνία της πρώτης τεκμηριωμένης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για ενήλικες, παιδιατρικούς και όλους τους ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού αποτελεσματικότητας (N=37), το οποίο περιλάμβανε 32 ασθενείς χωρίς ελλείποντα δεδομένα ανταπόκρισης την εβδομάδα 24 (ανάλυση πλήρων περιπτώσεων).

Πίνακας 9 Σύνοψη εκβάσεων αποτελεσματικότητας στην ΕΡΙΚ-P1

Παράμετροι αποτελεσματικότητας	Ενήλικες ασθενείς	Παιδιατρικοί ασθενείς	Όλοι οι ασθενείς
Κύρια ανάλυση^{1,2}			
Ανταποκριθέντες την εβδομάδα 24, % (n/N) 95% CI	55,6 (5/9) 21,2, 86,3	30,4 (7/23) 13,2, 52,9	37,5 (12/32) 21,1, 56,3
Διάρκεια απόκρισης (DOR)			
Διάμεση τιμή σε μήνες (εύρος)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% $\geq$ 6 μήνες	40	71	58
% $\geq$ 12 μήνες	20	71	50
NR: Δεν προσδιορίστηκε +: λογοκριμένη παρατήρηση			
¹ Κατά την έναρξη, 81% των ασθενών είχαν 1 βλάβη-στόχο, 16% είχαν 2 βλάβες-στόχους, και 3% είχαν 3 βλάβες-στόχους.			
² Όπως προσδιορίστηκε από την ICRR.			

Δύο παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση λόγω κλινικής εξέλιξης της νόσου (μη επιβεβαιωμένης ακτινολογικά) μετά την εβδομάδα 24. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε νέα βλάβη ενώ λάμβανε Vijoice κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στο τέλος της μελέτης, 91,2% όλων των ασθενών (88,9% των ενήλικων ασθενών και 92,3% των παιδιατρικών ασθενών) εξακολουθούσαν να λαμβάνουν Vijoice.

EPIK-P3

Η EPIK-P3 είναι μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, παρεμβατική μελέτη φάσης II (προηγήθηκε αναδρομική μη παρεμβατική περίοδος) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές των PROS οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Vijoice στο πλαίσιο προγράμματος πρώιμης πρόσβασης, συμμετείχαν στην EPIK-P1, και συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία με αλπελισίμπη μετά το τέλος της EPIK-P1. Αυτή ήταν κυρίως μια μελέτη ασφάλειας που περιλάμβανε ορισμένα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Vijoice ήταν 6,7 έτη (εύρος: 0,4 έως 9,5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vijoice σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία των PROS σύμφωνα με το Πρόγραμμα Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ) P/0412/2022, για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων αλπελισίμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με PROS υπό από στόματος χορήγησης σχήμα που κυμαινόταν από 50 mg έως 250 mg ημερησίως υπό συνθήκες σίτισης.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση της αλπελισίμπης με τροφή, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) ήταν 3,0 ώρες. Η τροφή επηρεάζει την απορρόφηση της αλπελισίμπης σε υψηλές δόσεις και το Vijoice πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Σχετική βιοδιαθεσιμότητα

Ένα θρυμματισμένο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που χορηγείται ως πόσιμο εναιώρημα σε νερό δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με ένα ακέραιο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Ωστόσο, σε συγκριτική μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας σε δόση 300 mg που συνιστάται στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας, το θρυμματισμένο εναιώρημα έδειξε παρόμοια έκθεση με τα ακέραια δισκία (C_{max} αναλογία 1,00, AUC αναλογία 0,96), υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση.

Τα κοκκία αλπελισίμπης 50 mg είναι βιοϊσοδύναμα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αλπελισίμπης 50 mg υπό συνθήκες λήψης τροφής μετά από γεύμα LFLC, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά στον ρυθμό και την έκταση απορρόφησης της αλπελισίμπης από αυτές τις δύο φαρμακευτικές μορφές όταν χορηγούνται με τροφή.

Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση της αλπελισίμπης επηρεάζεται από την τροφή σε υψηλές δόσεις. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 300 mg αλπελισίμπης, που συνιστάται στο πλαίσιο ογκολογικής θεραπείας, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά και πολλές θερμίδες (HFHC) αύξησε την AUC_{inf} κατά 73% και την C_{max} κατά 84%, και ένα γεύμα με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες LFLC αύξησε την AUC_{inf} κατά 77% και την C_{max} κατά 145%. Η αύξηση της γαστρεντερικής διαλυτότητας από την χολή, που απεκκρίνεται ως ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα του γεύματος σε λίπος ή θερμίδες, είναι η πιθανή αιτία της επίδρασης της τροφής.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 50 mg σε μορφή κοκκίων που ελήφθη με γεύμα LFLC σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Η αλπελισίμπη δεσμεύεται μέτρια στην πρωτεΐνη με ελεύθερο κλάσμα 10,8% ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης. Η αλπελισίμπη ήταν εξίσου κατανεμημένη μεταξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος με μέση *in vivo* αναλογία αίματος-πλάσματος 1,03. Καθώς η αλπελισίμπη είναι υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων εκροής, δεν αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο όγκος κατανομής της αλπελισίμπης σε σταθερή κατάσταση μετά την από στόματος χορήγηση (V_{ss}/F) εκτιμήθηκε μέσω μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ σε περίπου 136 λίτρα σε ασθενή αναφοράς με PROS (γυναίκα, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 61 kg).

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες έδειξαν ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη υδρόλυσης BZG791 μέσω χημικής και ενζυματικής αμιδικής υδρόλυσης είναι σημαντικό μεταβολικό μονοπάτι, και ακολουθείται από υδροξυλίωση με τη μεσολάβηση του CYP3A4. Η υδρόλυση της αλπελισίμπης συμβαίνει συστηματικά τόσο από την χημική αποσύνθεση όσο και από την ενζυματική υδρόλυση μέσω ευρέως εκφραζόμενων υψηλής δυνατότητας ενζύμων (εστεράσες, αμιδάσες, χολινεστεράση) που δεν περιορίζονται στο ήπαρ. Οι διαμεσολαβούμενοι από το CYP3A4 μεταβολίτες και γλυκουρονίδια κάλυψαν το ~15% της δόσης, το BZG791 κάλυψε το ~40-45% της δόσης. Η υπόλοιπη δόση η οποία βρέθηκε ως αναλλοίωτη αλπελισίμπη στα ούρα και τα κόπρανα, είτε απεκκρίθηκε ως αλπελισίμπη είτε δεν απορροφήθηκε.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλπελισίμπης εκτιμήθηκε μέσω μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ σε 7,7 ώρες σε ασθενή αναφοράς με PROS (γυναίκα, φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 61 kg).

Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας ανθρώπων, μετά την από στόματος χορήγηση η αλπελισίμπη και οι μεταβολίτες της βρέθηκαν κυρίως στα κόπρανα (81,0%) ως αλπελισίμπη ή ως μεταβολίτης BZG791. Η απέκκριση στα ούρα είναι ελάχιστη (13,5%) με αμετάβλητη αλπελισίμπη (2%). Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση [^{14}C]-αλπελισίμπης, το 94,5% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε εντός 8 ημερών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική διαπιστώθηκε ότι ήταν γραμμική όσον αφορά τη δόση και τον χρόνο υπό συνθήκες λήψης τροφής μεταξύ 30 και 450 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις η έκθεση στην αλπελισίμπη (AUC) σε σταθερή κατάσταση είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από την εφάπαξ δόση με μέση συσσώρευση 1,3 ως 1,5 με ημερήσιο δοσολογικό σχήμα.

Μεταβολική αλληλεπίδραση

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2B6

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων αλπελισίμπης 300 mg με μια εφάπαξ δόση ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A4 (μιδαζολάμη), CYP2C8 (ρεπαγλινίδη), CYP2C9 (βαρφαρίνη), CYP2C19 (ομεπραζόλη) και CYP2B6 (βουπροπιόνη), χορηγούμενων ως κοκτέιλ, έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική ΦΚ αλληλεπίδραση. Τα δεδομένα από το υπόστρωμα του CYP2B6 (βουπροπιόνη) θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση ενός υποστρώματος του CYP2C9 (S-βαρφαρίνη) με επαναλαμβανόμενες δόσεις 300 mg αλπελισίμπης σε σταθερή κατάσταση, αύξησε την έκθεση στην S-βαρφαρίνη κατά μέσο όρο κατά 34% και 19% για τις AUC_{inf} και C_{max} αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση της S-βαρφαρίνης μόνης. Αυτό καταδεικνύει ότι η αλπελισίμπη είναι ήπιος αναστολέας του CYP2C9.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το ευαίσθητο υπόστρωμα των CYP3A4 και P-gp εβερόλιμους, σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η AUC μειώθηκε κατά 11,2%. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική μεταβολή ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP3A4.

Επαγωγείς του CYP3A4

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, η συγχορήγηση αλπελισίμπης και ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού CYP3A4 επαγωγέα, επιβεβαίωσε ότι υπάρχει κλινικά σημαντική ΦΚ αλληλεπίδραση μεταξύ της αλπελισίμπης και ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπίδραση με βάση τους μεταφορείς

Με βάση δεδομένα *in vitro* data, η αναστολή του νεφρικού μεταφορέα οργανικών ανιόντων OAT3 από την αλπελισίμπη (ή/και τον μεταβολίτη της BZG791) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν την θεραπευτική δόση.

Η αλπελισίμπη εμφάνισε μόνο ασθενή αναστολή *in vitro* προς τους ευρέως εκφραζόμενους μεταφορείς εκροής (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στην ηπατική πύλη (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) και τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στους νεφρούς (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Καθώς οι μη δεσμευμένες συστηματικές συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (ή οι συγκεντρώσεις στην ηπατική πύλη) τόσο στη θεραπευτική δόση όσο και στη μέγιστη ανεκτή δόση είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις πειραματικά καθοριζόμενες μη δεσμευμένες σταθερές της αναστολής ή IC_{50} , η αναστολή δεν θα μεταφράζεται σε κλινική σημαντικότητα. Λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων αλπελισίμπης στον εντερικό αυλό, η επίδραση στην εντερική P-gp και BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επίδραση της ηλικίας και του φύλου

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ βασισμένες σε δεδομένα από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο καθώς και από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, έδειξαν ότι οι επιδράσεις της ηλικίας και του φύλου στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης δεν προβλέπεται να απαιτούν προσαρμογή της δόσης.

Επίδραση του σωματικού βάρους

Αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ βασισμένες σε δεδομένα από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, υποδεικνύουν ότι η φαινομενική κάθαρση και ο όγκος κατανομής της αλπελισίμπης αυξάνονται με το σωματικό βάρος. Ως αποτέλεσμα, το χαμηλότερο σωματικό βάρος συσχετίζεται με υψηλότερη συστηματική έκθεση, ενώ το υψηλότερο σωματικό βάρος συσχετίζεται με χαμηλότερη έκθεση για την ίδια δόση. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, το μέγεθος αυτής της επίδρασης δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό και δεν δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με PROS.

Παιδιατρικός πληθυσμός (κάτω των 18 ετών)

Παρατηρούμενα δεδομένα ΦΚ σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με PROS υποδεικνύουν σαφή επίδραση του σωματικού βάρους στην έκθεση στην αλπελισίμπη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως < 18 ετών που έλαβαν αλπελισίμπη 50 mg μία φορά ημερησίως, η μέση AUC_{24h} σε σταθερή κατάσταση μειώθηκε από περίπου 7.250 ng·h/ml σε ασθενείς < 30 kg σε 2.540 ng·h/ml σε ασθενείς ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ μείωση), ενώ η μέση $C_{max,ss}$ μειώθηκε από περίπου 747 ng/ml σε 300 ng/ml ($\approx 60\%$ μείωση).

Η φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι

Με βάση ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ σε ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 174 ασθενείς με καρκίνο ηλικίας 65 ετών και άνω, με μέγιστη ηλικία 87 έτη, δεν προβλέπεται κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στη συστηματική έκθεση στην αλπελισίμπη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ΦΚ δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς με PROS.

Φυλή/Εθνικότητα

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ από δεδομένα ενήλικων ασθενών με καρκίνο και ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με PROS, η οποία περιλάμβανε 542 Λευκούς ασθενείς, 107 Ασιάτες ασθενείς, 12 Μαύρους ή Αφροαμερικανούς ασθενείς, 21 ασθενείς άλλης φυλής και 15 ασθενείς άγνωστης φυλής δείχνει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της φυλής στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης.

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ δεδομένων από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 105 ασθενείς Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής, 523 ασθενείς μη Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής και 69 ασθενείς άγνωστης καταγωγής υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της εθνικότητας στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμπης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία A, B ή C).

Μία ΦΚ μελέτη σε ενήλικες συμμετέχοντες με φυσιολογική ή μειωμένη ηπατική λειτουργία έδειξε ότι η μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της αλπελισίμπης (βλ. παράγραφο 4.2). Σε συμμετέχοντες με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η μέγιστη έκθεση της αλπελισίμπης ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε υγιείς συμμετέχοντες (C_{max} GMR [λόγος γεωμετρικού μέσου]=1,00) και η συνολική έκθεση στην αλπελισίμπη ήταν περίπου 26% υψηλότερη (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ δεδομένων από ενήλικες ασθενείς με καρκίνο και ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με PROS, η οποία περιλάμβανε 433 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CLcr \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR 60 \text{ ως } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CLcr 60 \text{ ως } < 90 \text{ ml/min}$), και 66 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR 30 \text{ ως } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), υποδεικνύει ότι η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζουν την έκθεση στην αλπελισίμπης σε βαθμό που να απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχουν ΦΚ δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η πλειοψηφία των παρατηρούμενων επιδράσεων της αλπελισίμπης συσχετίστηκαν με την φαρμακολογική δραστηριότητα της αλπελισίμπης ως p110a ειδικού αναστολέα του μονοπατιού PI3K, όπως η επιρροή στην ομοιόσταση της γλυκόζης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και ο κίνδυνος αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ο μυελός των οστών και ο λεμφοειδής ιστός, το πάγκρεας και ορισμένα αναπαραγωγικά όργανα και των δύο φύλων ήταν τα βασικά όργανα στόχοι για ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 4 ή 13 εβδομάδων που ξεκίνησαν σε αρουραίους ηλικίας 8 έως 10 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους τομείς και στις αυξητικές πλάκες των οστών. Στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 4 εβδομάδων, τα επίπεδα έκθεσης ήταν 1,3 και 2,5 φορές υψηλότερα από την εκτιμώμενη έκθεση (AUC) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 250 και 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 13 εβδομάδων, τα επίπεδα έκθεσης ήταν 0,2 και 0,3 φορές της εκτιμώμενης έκθεσης (AUC) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 250 και 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι επιδράσεις στον μυελό των οστών, τις αυξητικές πλάκες των οστών, τους τομείς και τον λεμφοειδή ιστό γενικά ήταν αναστρέψιμες με την παύση της θεραπείας. Οι επιδράσεις στο πάγκρεας και τα αναπαραγωγικά όργανα δεν αναστράφηκαν πλήρως αλλά φάνηκε τάση προς αναστροφή. Σε διερευνητικές μελέτες σε αρουραίους βρέθηκαν στοιχεία φλεγμονωδών αλλαγών στο δέρμα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικά σχετικές δόσεις βάσει AUC.

Καρδιαγγειακή φαρμακολογία ασφαλείας

In vitro αναστολή των καναλιών hERG (IC_{50} 9,4 μM , που αντιστοιχεί σε περίπου 4,2 $\mu\text{g/ml}$ ελεύθερου φαρμάκου) παρουσιάστηκε σε συγκεντρώσεις ~21 φορές και ~31 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη μέγιστη (κορυφή) συγκέντρωση πλάσματος της μη δεσμευμένης αλπελισίμπης σε ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς στα 250 mg/ημέρα (ενήλικες) ή 50 mg/ημέρα (ηλικίας 2 έως 5 ετών), αντίστοιχα. Καμία σχετική ηλεκτροφυσιολογική επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε σκύλους.

Καρκινογένεση και γονοτοξικότητα

Η αλπελισίμπη δεν ήταν καρκινογόνος σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης που διεξήχθη σε αρουραίους όταν χορηγήθηκε ημερησίως μέσω στοματικής γαστροστομίας σε δόσεις έως και 4 mg/kg (περίπου 0,3 φορές η κλινική έκθεση σε ασθενείς στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 250 mg/ημέρα με βάση την AUC).

Τα αποτελέσματα των καθιερωμένων *in vitro* μελετών γονιδιοτοξικότητας με την αλπελισίμπη ήταν αρνητικά. Η αλπελισίμπη δεν ήταν γονιδιοτοξική σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους στην οποία ενσωματώθηκε ανάλυση μικροπυρήνων, σε επίπεδα έκθεσης περίπου 2,6 και 5,0 φορές της εκτιμώμενης έκθεσης (AUC) στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση αλπελισίμπης των 250 ή 50 mg/ημέρα, αντίστοιχα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους και κουνέλια έχουν δείξει ότι η από στόματος χορήγηση της αλπελίσιμπης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση. Σε αρουραίους και κουνέλια μετά από την προγεννητική έκθεση σε αλπελίσιμπη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένο βάρος του εμβρύου και αυξημένες περιπτώσεις ανωμαλιών του εμβρύου (μεγεθυμένη κοιλία εγκεφάλου, μειωμένη οστεοποίηση και σκελετικές δυσμορφίες) σε εκθέσεις χαμηλότερες από τη μέση έκθεση που αναμένεται για ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν 250 mg/ημέρα αλπελίσιμπης, καταδεικνύοντας δυνατότητα κλινικής σχετικότητας.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αναπαραγωγικά όργανα όπως κολπική ατροφία ή ατροφία της μήτρας και μεταβολές στον κύκλο οίστρου σε αρουραίους, μείωση του βάρους του προστάτη και των όρχεων σε αρουραίους και σκύλους και ατροφία του προστάτη σε σκύλους σε κλινικά σχετικές δόσεις με βάση την AUC.

Σε μελέτες γονιμότητας που διεξήχθησαν σε άρρενες και θήλεις αρουραίους παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιδράσεις. Σε θήλεις, προ- και μετεμφυτευτικές απώλειες, οι οποίες οδήγησαν σε μειωμένες θέσεις εμφύτευσης και ζώντα έμβρυα, παρατηρήθηκαν σε επίπεδα έκθεσης (AUC) περίπου δύο φορές την συνιστώμενη δόση των 250 mg/ημέρα. Σε άρρενες, η γονιμότητα και η αναπαραγωγική απόδοση, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού σπερματοζωαρίων και των παραμέτρων κινητικότητας του σπέρματος, δεν επηρεάστηκαν σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με την εκτιμώμενη έκθεση (AUC) σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση για ενήλικες των 250 mg/ημέρα. Ωστόσο, σε επίπεδα έκθεσης (AUC) ίσα ή κάτω από τη δόση των 250 mg/ημέρα για τον ενήλικα άνθρωπο, τα βάρη των βοηθητικών αδένων (σπερματοδόχοι κύστεις, προστάτης) μειώθηκαν και συσχετίστηκαν μικροσκοπικά με ατροφία ή/και μειωμένη έκκριση στον προστάτη και στις σπερματοδόχους κύστεις, αντίστοιχα.

Φωτοτοξικότητα

Μια *in vitro* εξέταση φωτοτοξικότητας στην κυτταρική γραμμή ινοβλαστών ποντικών Balb/c 3T3 δεν εντόπισε σχετική πιθανότητα φωτοτοξικότητας για την αλπελίσιμπη.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μελέτη τοξικότητας 9 εβδομάδων σε νεαρούς αρουραίους που ξεκίνησε σε ζώα ηλικίας 7 ημερών, το NOAEL των 6 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης (AUC) από ό,τι σε παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 50 mg/ημέρα. Στη δόση των 20 mg/kg/ημέρα (2,2 έως 4,2 φορές την εκτιμώμενη έκθεση [AUC] σε παιδιατρικούς ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 50 mg/ημέρα), παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες και μη αναστρέψιμες επιδράσεις στους νεφρούς, οι οποίες περιλάμβαναν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε αγγειακή/περιαγγειακή εντόπιση σε μικρά αγγεία και ελάχιστα έως μέτρια σωληναριακή εκφύλιση/αναγέννηση στη νεφρική θηλή και μυελό. Αντίστοιχες, ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις αζωτου ουρίας παρατηρήθηκαν στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης. Οι εν λόγω επιδράσεις δεν αναμένεται να είναι κλινικά σχετικές για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω βάσει δια-ειδικής σύγκρισης της μεταγεννητικής νεφρικής ανάπτυξης.

Επιπλέον, χαμηλότερα σωματικά βάρη, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση στα αρσενικά και μειωμένα μήκη μηριαίου οστού παρατηρήθηκαν στα 20 mg/kg/ημέρα. Δεν αναφέρθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στα οστά (συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής πλάκας).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Μαννιτόλη (E421)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Υπρομελλόζη (E464)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στον αρχικό φακελίσκο για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελίσκοι από φύλλο PET/Al/PE (τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο).

Συσκευασίες που περιέχουν 28 φακελίσκους.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση των κοκκίων για χρήση από στόματος

Για ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί ημερήσια δόση 50 mg, τα κοκκία Vijoice πρέπει να χορηγούνται με έναν από τους ακόλουθους τρόπους:

- Ρίξτε το περιεχόμενο ενός φακελίσκου απευθείας πάνω στη γλώσσα και καταπιείτε με περίπου 50 έως 150 ml νερό. Εάν χρειάζεται, ξεπλύνετε το στόμα με επιπλέον νερό και καταπιείτε για να διασφαλίσετε ότι δεν έχουν παραμείνει σωματίδια στο στόμα.
- Ρίξτε το περιεχόμενο ενός φακελίσκου σε ένα ποτήρι. Προσθέστε 5 έως 15 ml από ένα ρόφημα (μόνο νερό, γάλα ή χυμό μήλου) ή μαλακής τροφής (μόνο πουρέ μήλου ή γιαούρτι) και χορηγήστε το μείγμα αμέσως. Ξεπλύνετε το ποτήρι με περίπου 10 έως 40 ml από το ίδιο ρόφημα ή μαλακή τροφή. Χορηγήστε το μείγμα αμέσως και βεβαιωθείτε ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρη η δόση. Εάν παραμείνουν σωματίδια, επαναλάβετε μέχρι να χορηγηθεί πλήρως η δόση.

Απορρίψτε το μείγμα εάν δεν χορηγηθεί εντός 2 ωρών από την παρασκευή.

Οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση των κοκκίων μέσω σωλήνα σίτισης

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν, το Vijoice μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης. Τα κοκκία Vijoice πρέπει να χορηγούνται μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα σιλικόνης (μέγιστο μήκος σωλήνα που αξιολογήθηκε: 160 cm) ή πολουρεθάνης διαμέτρου 8-12 Fr ή μέσω γαστρικού σωλήνα σιλικόνης διαμέτρου 12-24 Fr (μέγιστο μήκος σωλήνα που αξιολογήθηκε: 3,5 cm) (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα κοκκία Vijoice πρέπει να παρασκευάζονται και να χορηγούνται με τον ακόλουθο τρόπο:

- Ρίξτε το περιεχόμενο ενός φακελίσκου σε ένα ποτήρι. Προσθέστε 20 ml νερό και ανακατέψτε με ένα κουτάλι μέχρι να σχηματιστεί ένα μείγμα. Παρασκευάστε το μείγμα μόνο με νερό.
- Αμέσως μετά την παρασκευή, αναρροφήστε το μείγμα από το ποτήρι σε μία σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης.
- Μετά τη χορήγηση των κοκκίων μέσω του σωλήνα σίτισης, προσθέστε 20 ml νερού στο ίδιο ποτήρι. Αναδεύστε το υγρό με το ίδιο κουτάλι για να επαναιωρηθούν τυχόν υπολειπόμενα σωματίδια. Αναρροφήστε το περιεχόμενο του ποτηριού στην ίδια σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης. Εάν παραμείνουν σωματίδια, επαναλάβετε αυτό το βήμα.
- Απορρίψτε το μείγμα εάν δεν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεσέυθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης στη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με σύνδρομο υπερανάπτυξης σχετιζόμενο με PIK3CA (PROS), ο ΚΑΚ οφείλει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης II μονού σκέλους CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 Δεκεμβρίου 2032

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλπελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αλπελισίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία
Απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 50 mg**.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg δισκία
αλπελισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πάρτε ένα δισκίο αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 125 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλπελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg αλπελισίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία
Απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 125 mg**.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/002 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 125 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vijoice 125 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 125 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 125 mg δισκία
αλπελισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πάρτε ένα δισκίο αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG ΚΑΙ 200 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vijoice 200 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλπελिसίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ή 200 mg αλπελिसίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία των 50 mg
28 δισκία των 200 mg
Απόθεμα 28 ημερών για ημερήσια δόση 250 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/003

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg +
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG ΚΑΙ 200 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg δισκία
Vijoice 200 mg δισκία
αλπελισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πάρτε και τα δύο δισκία στη χρωματισμένη σειρά αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΟΚΚΙΑ 50 MG ΣΕ
ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο
αλπελισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει 50 mg αλπελισίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελίσκο

28 φακελίσκοι
Απόθεμα 28 ημερών για ημερήσια δόση 50 mg.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στον αρχικό φακελίσκο για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2042/004 28 φακελίσκοι

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vijoice 50 mg κοκκία
αλπελισίμπη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vijoice 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Vijoice 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Vijoice 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

αλπελισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vijoice και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vijoice
3. Πώς να πάρετε το Vijoice
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vijoice
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vijoice και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vijoice

Το Vijoice περιέχει τη δραστική ουσία αλπελισίμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της κινάσης της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K).

Ποια είναι η χρήση του Vijoice

Το Vijoice χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας από 2 ετών με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή φάσμα υπερανάπτυξης που σχετίζεται με PIK3CA (PROS). Τα PROS περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα σπάνιων διαταραχών που προκαλούν ανεξέλεγκτη υπερανάπτυξη τμημάτων του σώματος λόγω ορισμένων αλλαγών (μεταλλάξεων) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται PIK3CA.

Το γονίδιο αυτό οδηγεί στην παραγωγή μιας πρωτεΐνης που δίνει εντολή στα κύτταρα του σώματος να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Οι αλλαγές στο γονίδιο προκαλούν ακανόνιστη λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης και, κατά συνέπεια, βοηθούν τα κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν με μη φυσιολογικό τρόπο.

Πώς δρα το Vijoice

Το Vijoice δρα παρεμποδίζοντας τις δράσεις των ενζύμων (πρωτεΐνες) που ονομάζονται κινάσες της 3-φωσφατιδυλοϊνositόλης (PI3K). Αυτά τα ένζυμα βοηθούν τα μη φυσιολογικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Παρεμποδίζοντας τη δράση τους, το Vijoice μπορεί να ελαττώσει την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και τη διασπορά των μη φυσιολογικών κυττάρων και να βοηθήσει στη μείωση του υπερτροφικού ιστού και των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου στους ασθενείς.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Vijoice ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vijoice

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε σίγουροι.

Μην πάρετε το Vijoice

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλπελισίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Vijoice.

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για σας πριν πάρετε το Vijoice, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως
 - ο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS, μια πολύ σοβαρή αντίδραση με συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης και επώδυνο εξάνθημα που επηρεάζει το δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα).
 - ο πολύμορφο ερύθημα (EM μια δερματική αντίδραση που προκαλεί κόκκινα σημεία ή μπαλώματα στο δέρμα, τα οποία μπορεί να μοιάζουν με στόχο ή «μάτι ταύρου» με σκούρο κόκκινο κέντρο που περιβάλλεται από πιο ανοιχτόχρωμους κόκκινους δακτυλίους).
 - αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS, μια δερματική αντίδραση σε συνδυασμό με πυρετό, πρήξιμο του προσώπου, διογκωμένους λεμφαδένες και βλάβη των νεφρών ή του ήπατος), ή
 - τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN, μια σοβαρή δερματική αντίδραση, τα πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόκκινο δέρμα, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετό, εξάνθημα).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας ή διαβήτη (ή σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου, όπως υπερβολική δίψα, και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων ούρων από το συνηθισμένο, κόπωση, ναυτία, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος (πιθανά σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων).
- Νέα ή μεταβαλλόμενα αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ή οδυνηρή αναπνοή, βήχας, ταχεία αναπνοή, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος, λόξιγκας (πιθανά σημεία μη λοιμώδους πνευμονίτιδας ή πνευμονίας).

- Αυξημένη δίψα και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, φρουτώδης οσμή στην αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή, ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και των επιπλοκών τους.
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, μερικές φορές με πυρετό (πιθανά σημεία μιας από τις ακόλουθες δερματικές παθήσεις: σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα (EM), αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)).
- Σοβαρή διάρροια, σοβαρός κοιλιακός πόνος ή κόπρανα με βλέννα ή αίμα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του εντέρου σας (κολίτιδα).

Μπορεί να χρειαστεί ο γιατρός σας να σας δώσει θεραπεία για αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας, ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Vijoice (βλ. «Πώς να πάρετε το Vijoice» στην παράγραφο 3).

Βεβαιωθείτε ότι ελέγχετε τακτικά το σάκχαρο στο αίμα σας πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αφού σταματήσετε τη θεραπεία με Vijoice.

- Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει πώς, πότε και πού να κάνετε εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice για να παρακολουθείτε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για την μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, να διακόψει προσωρινά ή να μειώσει τη δόση του Vijoice ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία με Vijoice.
- Η θεραπεία με Vijoice μπορεί να ξεκινήσει μόνο εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι κατάλληλα, καθώς το Vijoice μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σακχάρου στο αίμα σας (υπεργλυκαιμία) η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να απαιτηθεί θεραπεία.
- Εάν έχετε ορισμένες παθήσεις πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Vijoice, όπως υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, διαβήτη, παχυσαρκία ή ηλικία άνω των 75 ετών, το σάκχαρο στο αίμα σας θα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Vijoice. Κατόπιν, αιματολογικές εξετάσεις θα χρειάζονται τουλάχιστον μία φορά το μήνα, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Vijoice δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις του Vijoice στην ανάπτυξη και την εξέλιξη σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και σε εφήβους δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και Vijoice

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν ειδικότερα:

- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων σοβαρών λοιμώξεων
- καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών
- βαλσαμόχορτο (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων παθήσεων

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Κύηση

Το Vijoice δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι έγκυες. Το Vijoice μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός σας θα ελέγξει μαζί σας εάν είστε έγκυος και μπορεί να κάνει τεστ εγκυμοσύνης εάν είναι απαραίτητο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vijoice.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Vijoice περνάει στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και το λιγότερο για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Συμβουλές αντισύλληψης για γυναίκες

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του Vijoice. Δεν είναι γνωστό εάν το Vijoice μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επιπλέον και μια μέθοδο φραγμού. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις κατάλληλες μεθόδους. Αν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά την έναρξη της θεραπείας με Vijoice, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Συμβουλές αντισύλληψης για άντρες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη συνέυρεση με θήλειες συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες. Εάν η σύντροφος ενός άρρενα ασθενή υποψιάζεται ότι έχει μείνει έγκυος αυτή την περίοδο, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως έναν γιατρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία με Vijoice μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση ή θολή όραση. Για το λόγο αυτό να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Vijoice.

Το Vijoice περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε <<ελεύθερο νατρίου>>.

3. Πώς να πάρετε το Vijoice

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσο Vijoice πρέπει να πάρετε

Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Vijoice για ενήλικες είναι 250 mg μία φορά την ημέρα.

Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Vijoice για έφηβους και παιδιά (ηλικίας 2 ετών και πάνω) είναι 50 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Ανάλογα με τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί ο αριθμός δισκίων που θα πάρετε είναι ο ακόλουθος:

- δόση 50 mg: ένα δισκίο των 50 mg
- δόση 125 mg: ένα δισκίο των 125 mg
- δόση 250 mg: ένα δισκίο των 200 mg και ένα δισκίο των 50 mg

Ανάλογα με το πώς το σώμα σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία με το Vijoice, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να προσαρμόσει τη δόση του Vijoice (βλ. παράγραφο 2). Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθήσετε τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αλλάξετε τη δόση σας, να διακόψετε τη θεραπεία για κάποιο διάστημα ή να σταματήσετε τη θεραπεία.

Πότε να πάρετε το Vijoice

Τα δισκία Vijoice παρέχονται σε συσκευασίες που περιέχουν κάρτες με κυψέλες. Κάθε κάρτα με κυψέλες δείχνει το(τα) δισκίο(α) που πρέπει να ληφθούν κάθε μέρα της εβδομάδας. Ακολουθήστε τις οδηγίες στην κάρτα με τις κυψέλες.

Πάρτε το Vijoice μία φορά την ημέρα, αμέσως μετά το φαγητό. Η λήψη του Vijoice την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε πρέπει να πάρετε το φάρμακό σας.

Πώς να πάρετε το Vijoice

Τα δισκία του Vijoice θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να μασώνται ή να σπάνε πριν από την κατάποση. Μην πάρετε δισκίο που έχει σπάσει, ραγίσει ή είναι κατεστραμμένο με οποιοδήποτε τρόπο καθώς μπορεί να μην παίρνετε την πλήρη δόση. Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε δισκία, μπορείτε να πάρετε το Vijoice ως εναιώρημα (αυτό σημαίνει αναμεμιγμένο με νερό) ως εξής:

- Τοποθετήστε το(τα) δισκίο(α) Vijoice σε ένα ποτήρι που περιέχει 50 έως 150 ml νερό και αφήστε για περίπου 5 λεπτά πριν τα θρυμματίσετε. **Χρησιμοποιήστε μόνο νερό.**
- Θρυμματίστε το(τα) δισκίο(α) με ένα κουτάλι και ανακατέψτε για να διαλυθούν. Το εναιώρημα θα είναι θολό και μπορεί να δείτε κομμάτια δισκίων.
- **Καταπιείτε το εναιώρημα αμέσως.**
- Προσθέστε περίπου 20 έως 50 ml νερό στο ίδιο ποτήρι και ανακατέψτε με το ίδιο κουτάλι. Στη συνέχεια καταπιείτε όλο το περιεχόμενο του ποτηριού για να διασφαλίσετε ότι καταναλώθηκε ολόκληρη η δόση. Επαναλάβετε αυτό το βήμα εάν είναι απαραίτητο.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε εναιώρημα Vijoice δεν καταναλωθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή του.

Χορήγηση του Vijoice μέσω σωλήνα σίτισης

Ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν το Vijoice ως δισκία ή ως εναιώρημα μπορούν να λάβουν το Vijoice μέσω συγκεκριμένων σωλήνων σίτισης. Ο τύπος του σωλήνα θα καθοριστεί από τον γιατρό.

Τα δισκία πρέπει να προετοιμαστούν ως εναιώρημα (δηλαδή αναμεμιγμένα με νερό) ως εξής:

- Τοποθετήστε το(τα) δισκίο(α) Vijoice σε ένα ποτήρι που περιέχει 40 ml νερό και αφήστε για περίπου 5 λεπτά τα θρυμματίσετε. **Χρησιμοποιήστε μόνο νερό.**
- Θρυμματίστε το(τα) δισκίο(α) με ένα κουτάλι και ανακατέψτε για να διαλυθούν. Το εναιώρημα θα είναι θολό και μπορεί να δείτε κομμάτια δισκίων.
- Αναρροφήστε το μείγμα από το ποτήρι σε μία σύριγγα και χορηγήστε το αμέσως μέσω του σωλήνα σίτισης.
- Προσθέστε περίπου 40 ml νερό στο ίδιο ποτήρι και ανακατέψτε με το ίδιο κουτάλι. Στη συνέχεια αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του ποτηριού στην ίδια σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης. Επαναλάβετε αυτό το βήμα εάν παραμένουν κομμάτια δισκίου στη σύριγγα ή στο ποτήρι.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε εναιώρημα Vijoice δεν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή του.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Vijoice

Πάρτε το Vijoice για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.

Αυτή είναι μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάσταση σας για να ελέγξει ότι η θεραπεία έχει την επιθυμητή δράση.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Vijoice, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vijoice από την κανονική

Άνθρωποι που έχουν πάρει πολλά δισκία Vijoice παρουσίασαν επιδράσεις που είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της αλπελισίμπης, περιλαμβανομένων των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα, ναυτία, κόπωση και εξάνθημα. Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vioice

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση Vioice, μπορείτε να την πάρετε, αμέσως μετά από φαγητό έως 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει. Αν το θυμηθείτε περισσότερο από 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εκείνη τη μέρα. Την επόμενη ημέρα πάρτε την δόση τη συνηθισμένη σας ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά από μία δόση Vioice

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το(τα) δισκίο(α) Vioice, μην πάρετε άλλα δισκία μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vioice

Η διακοπή της θεραπείας με Vioice ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κατάστασής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Vioice εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Vioice, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, που ονομάζονται επίσης υπεργλυκαιμία. Πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν: έντονο αίσθημα δίψας, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, ή μεγαλύτερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Πιθανά σημεία περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή/και του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Εμετός
- Πληγές στο στόμα ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Ναυτία
- Κοιλιακός πόνος
- Εξάνθημα
- Φλεγμονή του δέρματος με εξάνθημα (δερματίτιδα)
- Ξηρό δέρμα
- Απώλεια μαλλιών ή αραίωση μαλλιών (αλωπεκία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αφυδάτωση
- Ακμή
- Φαγούρα (κνησμός)
- Ξηρότητα των βλεννογόνων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice, τα αποτελέσματα μερικών αιματολογικών εξετάσεων, μπορεί να μην είναι φυσιολογικά, όπως παρακάτω:

Πολύ συχνές:

- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ή ασβεστίου στο αίμα (μειωμένος φωσφόρος, μειωμένο ασβέστιο)
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή σακχάρου στο αίμα (αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένο σάκχαρο)
- Υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα (δείκτης του επιπέδου σακχάρου στο αίμα κατά τις τελευταίες 8 έως 12 εβδομάδες)
- Υψηλά επίπεδα του ενζύμου λιπάση στο αίμα (αυξημένη λιπάση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vijoice

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και και την κάρτα με τις κυψέλες μετά το “EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**Τι περιέχει το Vijoice**

- Η δραστική ουσία του Vijoice είναι η αλπελिसίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Vijoice 50 mg περιέχει 50 mg αλπελिसίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Vijoice 125 mg περιέχει 125 mg αλπελिसίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Vijoice 200 mg περιέχει 200 mg αλπελिसίμη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460), μαγνήσιο (E421), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (βλ. παράγραφο 2 «το Vijoice περιέχει νάτριο»), υπρομελλόζη (E464), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

- Υλικό επικάλυψης: Υπρομελλόζη (E464), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (ισχύει μόνο για τις περιεκτικότητες των 50 mg και 200 mg) και κίτρινο (E172), τιτάνιου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τάλκης (E553b).

Εμφάνιση του Vijoice και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice 50 mg είναι ανοικτά κίτρινα, στρογγυλά δισκία, με ανάγλυφη την ένδειξη «C7» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Διάμετρος περίπου: 7 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice 125 mg είναι σκούρα κίτρινα, ωοειδή δισκία, με ανάγλυφη την ένδειξη «Y7» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Μέγεθος περίπου: 13 mm x 6 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vijoice 200 mg είναι ωχρά κίτρινα, ωοειδή δισκία, με ανάγλυφη την ένδειξη «CL7» στη μία πλευρά και «NVR» στην άλλη. Μέγεθος περίπου: 16 mm x 7 mm.

Το Vijoice παρέχεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες. Το Vijoice διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσια δόση 50 mg)
 - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 125 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσια δόση 125 mg)
 - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg και 200 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν 250 mg ημερήσια δόση)
 - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (28 δισκία των 50 mg και 28 δισκία των 200 mg).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο αλπελισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vijoice και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vijoice
3. Πώς να πάρετε το Vijoice
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vijoice
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vijoice και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vijoice

Το Vijoice περιέχει τη δραστική ουσία αλπελισίμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της κινάσης της 3-φωσφατιδυλοϊνositόλης (PI3K).

Ποια είναι η χρήση του Vijoice

Το Vijoice χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας από 2 ετών με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή φάσμα υπερανάπτυξης που σχετίζεται με PIK3CA (PROS). Τα PROS περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα σπάνιων διαταραχών που προκαλούν ανεξέλεγκτη υπερανάπτυξη τμημάτων του σώματος λόγω ορισμένων αλλαγών (μεταλλάξεων) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται PIK3CA.

Το γονίδιο αυτό οδηγεί στην παραγωγή μιας πρωτεΐνης που δίνει εντολή στα κύτταρα του σώματος να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Οι αλλαγές στο γονίδιο προκαλούν ακανόνιστη λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης και, κατά συνέπεια, βοηθούν τα κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν με μη φυσιολογικό τρόπο.

Πώς δρα το Vijoice

Το Vijoice δρα παρεμποδίζοντας τις δράσεις των ενζύμων (πρωτεΐνες) που ονομάζονται κινάσες της 3-φωσφατιδυλοϊνositόλης (PI3K). Αυτά τα ένζυμα βοηθούν τα μη φυσιολογικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Παρεμποδίζοντας τη δράση τους, το Vijoice μπορεί να ελαττώσει την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και τη διασπορά των μη φυσιολογικών κυττάρων και να βοηθήσει στη μείωση του υπερτροφικού ιστού και των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου στους ασθενείς.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Vijoice ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vijoice

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε σίγουροι.

Μην πάρετε το Vijoice

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλπελίσιμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Vijoice.

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για σας πριν πάρετε το Vijoice, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως
 - ο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS, μια πολύ σοβαρή αντίδραση με συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης και επώδυνο εξάνθημα που επηρεάζει το δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα).
 - ο πολύμορφο ερύθημα (EM μια δερματική αντίδραση που προκαλεί κόκκινα σημεία ή μπαλώματα στο δέρμα, τα οποία μπορεί να μοιάζουν με στόχο ή «μάτι ταύρου» με σκούρο κόκκινο κέντρο που περιβάλλεται από πιο ανοιχτόχρωμους κόκκινους δακτυλίους).
 - αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS, μια δερματική αντίδραση σε συνδυασμό με πυρετό, πρήξιμο του προσώπου, διογκωμένους λεμφαδένες και βλάβη των νεφρών ή του ήπατος), ή
 - τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN, μια σοβαρή δερματική αντίδραση, τα πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόκκινο δέρμα, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετό, εξάνθημα).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας ή διαβήτη (ή σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου, όπως υπερβολική δίψα, και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων ούρων από το συνηθισμένο, κόπωση, ναυτία, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος (πιθανά σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων).
- Νέα ή μεταβαλλόμενα αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ή οδυνηρή αναπνοή, βήχας, ταχεία αναπνοή, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος, λόξιγκας (πιθανά σημεία μη λοιμώδους πνευμονίτιδας ή πνευμονίας).
- Αυξημένη δίψα και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, φρουτώδης οσμή στην αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή, ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και των επιπλοκών τους.

- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, μερικές φορές με πυρετό (πιθανά σημεία μιας από τις ακόλουθες δερματικές παθήσεις: σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα (EM), αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)).
- Σοβαρή διάρροια, σοβαρός κοιλιακός πόνος ή κόπρανα με βλέννα ή αίμα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του εντέρου σας (κολίτιδα).

Μπορεί να χρειαστεί ο γιατρός σας να σας δώσει θεραπεία για αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας, ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Vijoice (βλ. «Πώς να πάρετε το Vijoice» στην παράγραφο 3).

Βεβαιωθείτε ότι ελέγχετε τακτικά το σάκχαρο στο αίμα σας πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αφού σταματήσετε τη θεραπεία με Vijoice.

- Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει πώς, πότε και πού να κάνετε εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice για να παρακολουθείτε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για την μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, να διακόψει προσωρινά ή να μειώσει τη δόση του Vijoice ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία με Vijoice.
- Η θεραπεία με Vijoice μπορεί να ξεκινήσει μόνο εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι κατάλληλα, καθώς το Vijoice μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σακχάρου στο αίμα σας (υπεργλυκαιμία) η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να απαιτηθεί θεραπεία.
- Εάν έχετε ορισμένες παθήσεις πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Vijoice, όπως υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, διαβήτη, παχυσαρκία ή ηλικία άνω των 75 ετών, το σάκχαρο στο αίμα σας θα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Vijoice. Κατόπιν, αιματολογικές εξετάσεις θα χρειάζονται τουλάχιστον μία φορά το μήνα, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Vijoice δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις του Vijoice στην ανάπτυξη και την εξέλιξη σε παιδιά από την ηλικία των 2 ετών και σε εφήβους δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και Vijoice

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν ειδικότερα:

- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων σοβαρών λοιμώξεων
- καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών
- βαλσαμόχορτο (επίσης γνωστό ως *Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων παθήσεων

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Κύηση

Το Vijoice δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι έγκυες. Το Vijoice μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός σας θα ελέγξει μαζί σας εάν είστε έγκυος και μπορεί να κάνει τεστ εγκυμοσύνης εάν είναι απαραίτητο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vijoice.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Vijoice περνάει στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και το λιγότερο για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Συμβουλές αντισύλληψης για γυναίκες

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του Vijoice. Δεν είναι γνωστό εάν το Vijoice μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επιπλέον και μια μέθοδο φραγμού. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις κατάλληλες μεθόδους. Αν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά την έναρξη της θεραπείας με Vijoice, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Συμβουλές αντισύλληψης για άντρες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη συνένωση με θήλεις συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες. Εάν η σύντροφος ενός άρρενα ασθενή υποψιάζεται ότι έχει μείνει έγκυος αυτή την περίοδο, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως έναν γιατρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία με Vijoice μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση ή θολή όραση. Για το λόγο αυτό να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Vijoice.

Το Vijoice περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε <<ελεύθερο νατρίου>>.

3. Πώς να πάρετε το Vijoice

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσο Vijoice πρέπει να πάρετε

Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Vijoice για ενήλικες είναι 250 mg μία φορά την ημέρα.

Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Vijoice για εφήβους και παιδιά (ηλικίας 2 ετών και πάνω) είναι 50 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Για συνταγογραφούμενη δόση των 50 mg, πάρτε ένα φακελίσκο με κοκκία των 50 mg.

Ανάλογα με το πώς το σώμα σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία με το Vijoice, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να προσαρμόσει τη δόση του Vijoice (βλ. παράγραφο 2). Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθήσετε τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη θεραπεία για κάποιο διάστημα ή να σταματήσετε τη θεραπεία.

Πότε να πάρετε το Vijoice

Πάρτε το Vijoice μία φορά την ημέρα, αμέσως μετά το φαγητό. Η λήψη του Vijoice την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε πρέπει να πάρετε το φάρμακό σας.

Πώς να πάρετε το Vijoice

Κάθε φακελίσκος προορίζεται μόνο για μία χρήση. Μην χρησιμοποιήσετε τον φακελίσκο εάν η σφράγιση του φακελίσκου είναι σπασμένη.

Λάβετε τα κοκκία Vijoice ως εξής:

- Κρατήστε τον φακελίσκο με τα κοκκία με τη γραμμή κοπής προς τα επάνω.

- Ανακινήστε απαλά το φακελίσκο ώστε τα κοκκία Vijoice να βρίσκονται στο κάτω μέρος του φακελίσκου.
- Χρησιμοποιώντας ψαλίδι, ανοίξτε το φακελίσκο κατά μήκος της γραμμής κοπής.
- Βγάλτε τα κοκκία από το φακελίσκο με **έναν** από τους παρακάτω τρόπους:
 - ο Ρίξτε τα κοκκία από ένα φακελάκι απευθείας πάνω στη γλώσσα σας, χτυπώντας απαλά τα πλαϊνά και το επάνω μέρος του φακελίσκου ώστε να αδειάσει πλήρως. Καταπιείτε με περίπου 50 έως 150 ml νερό μόνο. Εάν παραμείνουν κοκκία στο στόμα σας, ξεπλύνετε το στόμα με επιπλέον νερό και καταπιείτε για να βεβαιωθείτε ότι λάβατε ολόκληρη τη δόση.
 - ή**
 - ο Ρίξτε τα κοκκία από ένα φακελίσκο σε ένα ποτήρι, χτυπώντας απαλά τα πλαϊνά και το επάνω μέρος του φακελίσκου ώστε να αδειάσει πλήρως. Προσθέστε 5 έως 15 ml από ένα ρόφημα (μόνο νερό, γάλα ή χυμό μήλου) ή μαλακή τροφή (μόνο πουρές μήλου ή γιαούρτι) και καταναλώστε το μείγμα αμέσως. Ξεπλύνετε το ποτήρι με περίπου 10 έως 40 ml από το ίδιο ρόφημα ή μαλακή τροφή. Καταναλώστε το μείγμα αμέσως και βεβαιωθείτε ότι λάβατε ολόκληρη τη δόση. Επαναλάβετε αυτό το βήμα μέχρι να μην υπάρχει μείγμα στο ποτήρι.
- Απορρίψτε οποιαδήποτε κοκκία Vijoice αναμειγμένα με νερό, γάλα, χυμό μήλου, πουρέ μήλου ή γιαούρτι που δεν καταναλωθούν εντός 2 ωρών από την παρασκευή τους.

Χορήγηση του Vijoice μέσω σωλήνα σίτισης

Ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν απευθείας τα κοκκία Vijoice ή ως μείγμα μπορούν να λάβουν το Vijoice μέσω συγκεκριμένων σωλήνων σίτισης. Ο τύπος του σωλήνα θα καθοριστεί από τον γιατρό. Τα κοκκία πρέπει να προετοιμαστούν ως εξής:

- Ρίξτε τα κοκκία από ένα φακελίσκο σε ένα ποτήρι, χτυπώντας απαλά τα πλαϊνά και το επάνω μέρος του φακελίσκου ώστε να αδειάσει πλήρως.
- Προσθέστε 20 ml νερό στο ίδιο ποτήρι και ανακατέψτε με ένα κουτάλι. Στη συνέχεια αναρροφήστε όλο το περιεχόμενο του ποτηριού σε μία σύριγγα και χορηγήστε το μέσω του σωλήνα σίτισης. Επαναλάβετε αυτό το βήμα μέχρι να μην υπάρχει μείγμα στη σύριγγα ή στο ποτήρι.
- Απορρίψτε οποιοδήποτε μείγμα Vijoice δεν χορηγηθεί εντός 60 λεπτών από την παρασκευή του.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Vijoice

Πάρτε το Vijoice για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.

Αυτή είναι μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάσταση σας για να ελέγξει ότι η θεραπεία έχει την επιθυμητή δράση.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Vijoice, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vijoice από την κανονική

Άνθρωποι που έχουν πάρει πολλά κοκκία Vijoice παρουσίασαν επιδράσεις που είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες της αλπελίσιμπης, περιλαμβανομένων των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα, ναυτία, κόπωση και εξάνθημα. Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα κοκκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική θεραπεία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vijoice

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση Vijoice, μπορείτε να την πάρετε, αμέσως μετά από φαγητό έως 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει. Αν το θυμηθείτε περισσότερο από 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εκείνη τη μέρα. Την επόμενη ημέρα πάρτε την δόση τη συνηθισμένη σας ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά από μία δόση Vioice

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε τα κοκκία Vioice, μην πάρετε άλλα κοκκία μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vioice

Η διακοπή της θεραπείας με Vioice ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κατάστασής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Vioice εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Vioice, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρουσιάσετε οποιοσδήποτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, που ονομάζονται επίσης υπεργλυκαιμία. Πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν: έντονο αίσθημα δίψας, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, ή μεγαλύτερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Πιθανά σημεία περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή/και του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Εμετός
- Πληγές στο στόμα ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Ναυτία
- Κοιλιακός πόνος
- Εξάνθημα
- Φλεγμονή του δέρματος με εξάνθημα (δερματίτιδα)
- Ξηρό δέρμα
- Απώλεια μαλλιών ή αραίωση μαλλιών (αλωπεκία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αφυδάτωση
- Ακμή
- Φαγούρα (κνησμός)
- Ξηρότητα των βλεννογόνων

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vijoice, τα αποτελέσματα μερικών αιματολογικών εξετάσεων, μπορεί να μην είναι φυσιολογικά, όπως παρακάτω:

Πολύ συχνές:

- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ή ασβεστίου στο αίμα (μειωμένος φωσφόρος, μειωμένο ασβέστιο)
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή σακχάρου στο αίμα (αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένο σάκχαρο)
- Υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα (δείκτης του επιπέδου σακχάρου στο αίμα κατά τις τελευταίες 8 έως 12 εβδομάδες)
- Υψηλά επίπεδα του ενζύμου λιπάση στο αίμα (αυξημένη λιπάση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vijoice

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τον φακελίσκο μετά το “EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στον αρχικό φακελίσκο για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vijoice

- Η δραστική ουσία του Vijoice είναι η αλπελισίμπη.
- Κάθε φακελίσκος κοκκίων Vijoice 50 mg περιέχει 50 mg αλπελισίμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460), μαννιτόλη (E421), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (βλ. παράγραφο 2 «το Vijoice περιέχει νάτριο»), υπρομελλόζη (E464), μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Εμφάνιση του Vijoice και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vijoice 50 mg κοκκία σε φακελίσκο είναι λευκό έως σχεδόν λευκό, ελεύθερης ροής μείγμα σκόνης και κοκκίων μέσα σε φακελίσκο.

Κάθε συσκευασία περιέχει 28 φακελίσκους (προμήθεια 28 ημερών για ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσια δόση 50 mg).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Σλοβενία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.