

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vijoice 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Vijoice 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollane ümmargune kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükkis „C7“ ja teisel „NVR“. Ligikaudne läbimõõt: 7 mm.

Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane piklik kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükkis „Y7“ ja teisel „NVR“. Ligikaudne suurus: 13 mm × 6 mm.

Vijoice 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollane piklik kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükkis „CL7“ ja teisel „NVR“. Ligikaudne suurus: 16 mm × 7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vijoice on näidustatud *PIK3CA*-ga seotud liigkasvusektri raskete või eluohtlike sümptomite raviks täiskasvanutel ja vähemalt 2-aastastel lastel, kes vajavad süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vijoice'iga peab alustama *PIK3CA*-ga seotud liigkasvusektri (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanud patsientidel on 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb katkestada, kui raviarsti hinnangul on tekkinud haiguse progresseerumine, PROS-i sümptomite süvenemine või vastuvõetamatu toksilisus.

Lapsed (2-... < 18-aastased)

Soovitav algannus on lastel 50 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb katkestada, kui raviarsti hinnangul on tekkinud haiguse progresseerumine, PROS-i sümptomite süvenemine või vastuvõetamatu toksilisus.

Vähemalt 6-aastastel lastel tuleb kaaluda annuse suurendamist 125 mg-ni üks kord ööpäevas, et saavutada optimaalne ravivastus (kliiniline/radioloogiline) pärast 24-nädalast ravi annusega 50 mg üks kord ööpäevas. Kui laps saab 18-aastaseks, tuleb kaaluda annuse järkjärgulist suurendamist kuni 250 mg-ni. Soovitavad annuse suurendamised vanuserühmade kaupa on loetletud tabelis 1.

Tabel 1 Soovitavad annused lastele (2-... < 18-aastased)

Patsiendi vanus (aastates)	Algannus	Annuse suurendamine
2... < 6	50 mg üks kord ööpäevas	Ei kohaldata
6... < 18	50 mg üks kord ööpäevas	125 mg üks kord ööpäevas

Vahelejäänud annus

Kui annus unustatakse võtta, võib selle võtta kohe pärast sööki 9 tunni jooksul pärast tavalist manustamisaega. Kui möödunud on üle 9 tunni, tuleb jätta selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval tuleb annus võtta tavalisel ajal.

Oksendamine

Kui patsient oksendab pärast annuse võtmist, ei tohi ta sel päeval lisaannust võtta, vaid peab jätkama tavapärase annustamisskeemi järgmisel päeval tavalisel ajal.

Annuse muutmine

Raskete või talumatute kõrvaltoimete korral võib olla vaja Vijoice'i annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada ja/või lõpetada.

Vijoice'i annuse vähendamise soovitused kõrvaltoimete korral täiskasvanutel ja lastel on loetletud tabelis 2.

Tabel 2 Vijoice'i annuse vähendamise soovitused kõrvaltoimete korral täiskasvanutel ja lastel

Tegevus	Vijoice'i annus enne annuse vähendamist	Vähendatud Vijoice'i annus
Täiskasvanud patsiendid		
Esimene annuse vähendamine	250 mg üks kord ööpäevas	125 mg üks kord ööpäevas
Teine annuse vähendamine	125 mg üks kord ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas
Lapsed		
Annuse vähendamine	125 mg üks kord ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas
	50 mg üks kord ööpäevas	Ei kohaldata

Vijoice'i kasutamine tuleb lõpetada täiskasvanutel või lastel, kes ei talu ööpäevast annust 50 mg.

Tabelites 3...6 on kokku võetud soovitused Vioice'i annuse vähendamise, ravi katkestamise või lõpetamise kohta spetsiifiliste kõrvaltoimete korral. Tegevuskava iga patsiendi puhul lähtub raviarsti kliinilisest otsusest, mis vajadusel hõlmab laboratoorsete väärtuste kinnitamist ning põhineb individuaalsel kasu ja riski suhte hinnangul.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia ravikogemusega arsti konsultatsiooni tuleb kaaluda ja soovitada patsientidele, kellel on diabeedieelne seisund või paastuglükoosi väärtus (*fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat.

Diabeedipatsientide puhul tuleb alati kaaluda konsulteerimist diabeedispetsialisti või hüperglükeemia ravikogemusega arstiga.

Tabel 3 Annuse muutmine ja tegevuskava hüperglükeemia korral

FG väärtus ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
Annuse muutmise otsus tuleb langetada ainult paastuglükoosi (plasma/vere) väärtuse põhjal.	
1. raskusaste > ULN*...160 mg/dl või > ULN...8,9 mmol/l	Vioice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi. ²
2. raskusaste > 160...250 mg/dl või > 8,9...13,9 mmol/l	Vioice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi.² Täiskasvanud patsiendid - Kui FG ei vähene sobiva suukaudse diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, vähendada Vioice'i annust 1 annuseastme võrra ning järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi. Lapsed - Kui FG ei vähene sobiva suukaudse diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, katkestada ravi Vioice'iga kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel jätkata ravi Vioice'i annusega 50 mg ning järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi.

3. raskusaste > 250...500 mg/dl või > 13,9...27,8 mmol/l	Katkestada ravi Vijoice'iga. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi² ning kaaluda olenevalt kliinilisest näidustusest täiendavate diabeediravimite, näiteks insuliini³ kasutamist 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni. Manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi (nt elektrolüütide tasakaalu häirete / ketoatsidoosi / hüperosmolaarsete häirete korral). Täiskasvanud patsiendid - Kui FG väheneb sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, alustada uuesti Vijoice'i kasutamist ühe astme võrra väiksema annusega. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. Lapsed - Kui FG väheneb sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, alustada uuesti Vijoice'i annusega 50 mg. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga, et teha kindlaks, kas ravi Vijoice'iga tuleks jätkata või alaliselt lõpetada. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema hüperglükeemia korral kaaluda ravi Vijoice'iga püsivat lõpetamist.
4. raskusaste > 500 mg/dl või > 27,8 mmol/l	Katkestada ravi Vijoice'iga. Alustada või tõhustada sobivat diabeediravi^{2,3} (manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi [nt elektrolüütide tasakaalu häirete / ketoatsidoosi / hüperosmolaarsete häirete korral]) ja kontrollida FG uuesti 24 tunni jooksul olenevalt kliinilisest vajadusest. - Kui FG väheneb väärtusteni ≤ 500 mg/dl või ≤ 27,8 mmol/l, siis järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi 3. raskusastme puhul. - Kui leiab kinnitust FG sisaldus > 500 mg/dl või > 27,8 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga.
*ULN: normi ülempiir (<i>upper limit of normal</i>) ¹ Paastuglukoosi (FG) sisaldus näitab hüperglükeemia raskusastet CTCAE versiooni 4.03 CTCAE järgi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid. ² Alustada ravi sobivate diabeedivastaste ravimitega, nagu metformiin ≥ 10-aastastel patsientidel või SGLT2 inhibiitorid või insuliini vabanemise stimulaatorid (nt tiasolidiindioonid või dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid) täiskasvanud patsientidel ning üle vaadata vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduvad annustamis- ja annuse tiitrimissoovitused koos kohalike diabeediravi juhistega. ³ Nagu eriloaga kasutamise programmis soovitatud, võib insuliini kasutada 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni. Samas ei pruugi see olla vajalik enamiku alpelisiibist tingitud hüperglükeemia juhtude puhul, arvestades alpelisiibi lühikest poolväärtusaega ning eeldust, et veresuhkrusisaldus normaliseerub pärast Vijoice'iga ravi katkestamist.	

Lööve

Vijoice'iga ravi alustamise ajal võib kaaluda suukaudsete antihistamiinide profülaktilist manustamist. Lisaks on antihistamiinide manustamine soovitatav lööbe sümptomite raviks.

Esimeste lööbenähtude ilmnemisel tuleb alustada toopilist kortikosteroidravi ning mõõduka kuni raske lööbe korral kaaluda süsteemsete kortikosteroidide kasutamist. Lööbe raskusastme põhjal võib vajalikuks osutuda Vioice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 4. Kui diagnoosiks on raske nahareaktsioon, tuleb Vioice'i kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Tabel 4 Annuse muutmine ja tegevuskava lööbe korral

Raskusaste ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel ²
Kõik raskusastmed	Alati tuleb kaaluda konsulteerimist dermatoloogiga.
1. raskusaste (ägedad nahanähud haaravad < 10% kehapinnast (BSA-st*))	Vioice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada toopilist kortikosteroidravi. Kaaluda suukaudse antihistamiinravi lisamist sümptomite ohjamiseks. Kui lööve ei taandu sobiva raviga 28 päeva jooksul, lisada väikses annuses süsteemne kortikosteroid.
2. raskusaste (ägedad nahanähud haaravad 10...30% BSA-st)	Vioice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada toopilist kortikosteroidravi ja suukaudset antihistamiinravi. Kaaluda väikeses annuses süsteemset kortikosteroidravi. Kui lööve taandub 1. raskusastmeni või alla selle 10 päeva jooksul, võib süsteemse kortikosteroidravi katkestada.
3. raskusaste (nt ravile allumatu raskekujuline lööve) (ägedad nahanähud haaravad > 30% BSA-st)	Katkestada ravi Vioice'iga ja tõhustada toopilist/süsteemset kortikosteroidravi ning suukaudset antihistamiinravi. Täiskasvanud patsiendid - Kui lööve on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti ravi Vioice'iga, vähendades annust ühe astme võrra. Lapsed - Kui lööve on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti ravi Vioice'iga annuses 50 mg, jätkates samal ajal suukaudset antihistamiinravi, või lõpetada alaliselt ravi Vioice'iga. - Lõpetada alaliselt ravi Vioice'iga, kui - lööbe tekkimise ajal võeti antihistamiine ja nende annust ei saa suurendada; - lööve kordub 3. raskusastmel või raskema seisundi korral.
4. raskusaste (nt rasked bulloossed, villilised või eksfoliatiivsed nahahaigused) (ulatuslik superinfektsioon, mis haarab mis tahes protsendi BSA-st ja mille puhul on näidustatud intravenoosne antibiootikumravi; eluohtlikud tagajärjed)	Lõpetada alaliselt ravi Vioice'iga.
*BSA (<i>body surface area</i>): kehapindala. ¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² Enne lööbe tekkimist manustatud antihistamiinid võivad vähendada lööbe esinemissagedust ja raskust.	

Kõhulahtisus või koliit

Laste puhul tuleb kaaluda konsultatsiooni seedetrakti haiguste ravis kogenud arstiga.

Tabel 5 Annuse muutmine ja tegevuskava kõhulahtisuse või koliidi korral

Raskusaste¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
1. raskusaste	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi.
2. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel jätkata Vijoice'i manustamist samas annuses. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. Täiskasvanud patsiendid² - Korduva 2. raskusastme või raskema seisundi korral katkestada ravi Vijoice'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed² - Korduva 2. raskusastme või raskema seisundi korral katkestada ravi Vijoice'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada uuesti Vijoice'i manustamist annuses 50 mg.
3. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. Täiskasvanud patsiendid^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada Vijoice'i manustamist uuesti annuses 50 mg või lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema seisundi korral kaaluda Vijoice'iga ravi alalist lõpetamist.
4. raskusaste	Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. ³
¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² 2. ja 3. raskusastmega koliidi korral kaaluda täiendavat ravi, näiteks steroide. ³ 3. ja 4. raskusastmega kõhulahtisuse korral tuleb kasutada standardravi, sh jälgida elektrolüütide sisaldust, manustada oksendamise ja kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ja/või vedelikravi ja elektrolüütide preparaate kliinilise näidustuse järgi.	

Tabel 6 Annuse muutmine ja tegevuskava muude kõrvaltoimete korral (välja arvatud hüperglükeemia, lööve ja kõhulahtisus või koliit)

Raskusaste ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
1. või 2. raskusaste	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. ^{2,3,4,5}
3. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Täiskasvanud patsiendid^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed^{4,5} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada Vijoice'i manustamist uuesti annuses 50 mg või lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema kõrvaltoime korral kaaluda Vijoice'iga ravi püsivat lõpetamist. - Kaaluda konsultatsiooni kvalifitseeritud arstiga, kellel on spetsiifilised kogemused kõnealuse kõrvaltoime valdkonnas.
4. raskusaste	Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga.
¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² 2. raskusastme üldbilirubiini suurenemise korral katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Taastumisel ≤ 14 päeva jooksul taas alustada manustamist samas annuses. Taastumisel, mis kestab üle 14 päeva, taas alustada Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses. ³ 2. ja 3. raskusastme pankreatiidi korral täiskasvanud patsientidel katkestada Vijoice'i manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, ja taas alustada ravi ühe astme võrra väiksema annusega. Lubatud on ainult üks annuse vähendamine. Kui kõrvaltoime kordub, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada. ⁴ 2. raskusastme üldbilirubiini suurenemise korral katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Taastumisel ≤ 14 päeva jooksul taas alustada manustamist samas annuses. Taastumisel > 14 päeva jooksul taas alustada Vijoice'i manustamist annuses 50 mg (patsientidel, kes saavad 125 mg või 50 mg annuseid) ⁵ 2. ja 3. raskusastme pankreatiidi korral lastel katkestada Vijoice'i manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, ja taas alustada Vijoice'i manustamist annuses 50 mg. Kui kõrvaltoime kordub, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada.	

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annustamisskeemi muuta (vt lõik 5.2). Selle vanuserühma puhul peab olema ettevaatlik, kuna kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooniga või maksafunktsiooni häirega täiskasvanud osalejatel läbi viidud maksakahjustuse uuringu põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Childi-Pugh' klass A, B või C) vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Täiskasvanud vähihaigete ning PROS-iga täiskasvanud patsientide ja laste populatsiooni farmakokineetilise (FK) analüüsi põhjal ei ole kerge (eGFR 60...< 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60...< 90 ml/min) või mõõduka (eGFR 30...< 60 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustuse korral peab olema ettevaatlik, sest antud patsientide rühmas puudub alpelisiibi kasutamise kogemus.

Lapsed

Vijoice'i ohutus ja tõhusus lastel vanuses < 2 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vijoice on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb võtta kohe pärast sööki iga päev ligikaudu samal ajal (vt lõik 5.2).

Tabletid tuleb tervelt alla neelata (neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada) või manustada suukaudse suspensioonina patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama (vt lõik 6.6).

Vijoice'i tablette, mis on blisterpakendi avamise ajal katkised, möranenud või muul viisil kahjustunud, ei tohi kasutada.

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama, võib Vijoice'i manustada toitmissondi kaudu. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb valmistada suspensioonina ja manustada 5...12 Fr läbimõõduga silikoon- või polüüretaanist nasogastraalsondi kaudu või 12...24 Fr läbimõõduga silikoonist maossondi kaudu (vt lõik 6.6).

Alternatiivne ravimvorm

Vijoice on müügil ka 50 mg graanulitena kotikeses. Vijoice'i graanuleid tohib kasutada ainult 50 mg annuse saamiseks; mitut kotikest või osalist kotikese sisu ei tohi kasutada. Teavet annustamise kohta lugege Vijoice'i 50 mg kotikeses graanulite ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon)

Vijoice'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas anafülaktilist reaktsiooni, anafülaktilist šokki ja angioödeemi), mille ilminguteks on muu hulgas hingeldus, õhetus, lööve, palavik või tahhükardia (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekivad rasked ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti alustada. Kohe tuleb alustada sobivat ravi.

Naha rasked kõrvaltoimed

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud naha raskeid kõrvaltoimeid (SCAR), sh Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformset erüteemi (*erythema multiforme*, EM), toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS); neid võib esineda ka Vijoice'iga ravitud patsientidel.

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on anamneesis naha rasked kõrvaltoimed.

Patsiente tuleb teavitada naha raskete kõrvaltoimete nähtudest ja sümptomitest (nt palaviku prodroom, gripitaolised sümptomid, limaskestakahjustused või progresseeruv nahalööve). Naha raskete kõrvaltoimete nähtude või sümptomite esinemise korral tuleb ravi Vijoice'iga katkestada, kuni reaktsiooni tekkepõhjus on kindlaks tehtud. Soovitav on dermatoloogi konsultatsioon.

Kui kinnitust leiab naha raske kõrvaltoime, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada. Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid nahareaktsioone, ei tohi ravi Vijoice'iga uuesti alustada. Kui raske nahareaktsioon ei leia kinnitust, võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse muutmine, paiksete või süsteemsete kortikosteroidide või suukaudse antihistamiini manustamine, nagu on kirjeldatud tabelis 4 (vt lõik 4.2).

Hüperglükeemia

Vijoice'iga ravitud patsientidel on täheldatud mõnel juhul hüperglükeemilise hüperosmolaarse mitteketootilise sündroomiga (*hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) seotud raske hüperglükeemia teket (vt lõik 4.8). Alpelisiibiga ravitud onkoloogilistel patsientidel on esinenud surmaga lõppenud ketoatsidoosi juhtumeid.

Alpelisiibiga ravitud onkoloogiliste patsientide puhul on leitud, et hüperglükeemia riskiteguriteks on algtaseme diabeet ja eeldiabeedi seisund, algtaseme KMI ≥ 30 ja algtaseme vanus ≥ 75 aastat.

Kuna hüperglükeemia võib ravi alustamise järel tekkida kiiresti, on soovitatav veresuhkrusisaldust ise sageli jälgida esimese 4 nädala ja eriti esimese 2 nädala jooksul kliinilise vajaduse järgi. Tabelis 7 on toodud spetsiaalne skeem paastuglukoosi sisalduse jälgimiseks.

Kõiki patsiente tuleb nõustada eluviisi muutmise suhtes, mis võib vähendada hüperglükeemia teket (nt toitumispriirangud ja füüsiline aktiivsus).

Tabel 7 Paastuglukoosi (FG) sisalduse jälgimise skeem

	Soovitav FG* ja HbA1c sisalduse jälgimise skeem kõigil Vijoice'iga ravi saavatel patsientidel	Soovitav FG ja HbA1c sisalduse jälgimise skeem Vijoice'iga ravi saavatel diabeediga, diabeedieelses seisundis patsientidel või patsientidel, kelle KMI ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat
Sõelumise ajal, enne Vijoice'iga ravi alustamist	Määrata FG ja HbA1c sisaldus ning tagada optimaalne veresuhkrusisaldus (vt tabel 3).	
Pärast Vijoice'iga ravi alustamist	Jälgida patsiendil / jälgida endal FG-d vähemalt kord nädalas esimese 2 nädala jooksul, seejärel vähemalt kord iga 4 nädala järel ja kliinilise näidustuse kohaselt tervishoiutöötaja juhiste kohaselt. ¹	Jälgida patsiendil / jälgida endal FG-d sagedamini vähemalt kahe nädala jooksul. Seejärel jätkata paastuglukoosi sisalduse jälgimist tervishoiutöötaja juhiste kohaselt ¹ nii sageli kui vajalik, et hoida hüperglükeemiat kontrolli all.
	HbA1c sisaldust tuleb kliinilise näidustuse kohaselt määrata iga 3 kuu järel.	
Kui hüperglükeemia tekib pärast Vijoice'iga ravi alustamist	Jälgida regulaarselt paastuglukoosi sisaldust kohalike ravijuhendite järgi ja vähemalt kuni paastuglukoosi sisalduse normaliseerumiseni	
	Diabeediravi ajal jätkata paastuglukoosi sisalduse jälgimist vähemalt üks kord nädalas 8 nädala jooksul, millele järgneb jälgimine iga 2 nädala järel, ning jälgida paastuglukoosi sisaldust hüperglükeemia ravis kogenud tervishoiutöötaja juhiste kohaselt.	

*FG: paastuglukoos

¹ Kogu glükoosisisalduse jälgimine peab toimuma arsti äranägemisel kliinilise näidustuse kohaselt.

Patsiente tuleb teavitada hüperglükeemia nähtudest ja sümptomitest (nt ülemäärane janu, tavalisest sagedasem urineerimine või suurem uriinikogus, söögiisu suurenemine koos kehakaalu langusega).

Vijoice'i ohutus 1. tüüpi ja ravimata 2. tüüpi diabeediga patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Suhkurtõve anamneesiga patsiendid võivad vajada tõhustatud diabeediravi ja neid tuleb hoolega jälgida.

Hüperglükeemia raskuse põhjal võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud pneumoniidi, sealhulgas pneumoniidi / ägeda interstitsiaalse kopsuhaiguse raskeid juhte ning neid võib esineda Vijoice'iga ravitud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe igasugustest uutest või süvenevatest respiratoorsetest sümptomitest. Uute või süvenevate respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel kahtlustatakse pneumoniidi teket, tuleb ravi Vijoice'iga kohe lõpetada ja uurida patsienti pneumoniidi suhtes. Mitteinfektsioosse pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised respiratoorsed nähud ja sümptomid, nagu hüpoksia, köha, hingeldus või radioloogilisel uuringul interstitsiaalsed infiltraadid, ning kellel on sobivate uuringutega välistatud infektsioossed, neoplastilised ja muud põhjused. Kõigil kinnitatud pneumoniidi diagnoosiga patsientidel tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada.

Kõhulahtisus või koliit

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on teatatud raskest kõhulahtisusest ja selle kliinilistest tagajärgedest, nagu dehüdratsioon ja äge neerukahjustus, ning neid võib esineda Vijoice'iga ravitud patsientidel.

Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja koliidi teiste sümptomite suhtes, nagu kõhuvalu ja lima või veri väljaheites. Kõhulahtisuse või koliidi raskuse põhjal võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 5 (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb nõustada, et nad alustaksid kõhulahtisuse vastase raviga, suurendaksid suukaudsete vedelike tarbimist ja teavitaksid oma arsti, kui kõhulahtisus või teised koliidi sümptomid tekivad ravi ajal Vijoice'iga. Koliidiga patsiendid võivad vajada lisaravi, näiteks soolesisese toimega ja/või süsteemseid steroide.

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal alpelisiibiga ja vähemalt üks nädal pärast alpelisiibiga ravi lõpetamist. Kuna hetkel ei ole teada, kas alpelisiib võib vähendada süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, peavad neid kasutama naised kasutama ka barjääri meetodit (vt lõik 4.6).

Meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartnerid on rasedad, võivad olla rasedad või võivad rasestuda, peavad ravi ajal alpelisiibiga ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi (vt lõik 4.6).

Lapsed

Vijoice'i pikaajaline toime PROS-i diagnoosiga 2-...< 18-aastaste laste kasvule ja arengule ei ole teada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mille toimetel võib suurenedal alpelisiibi plasmakontsentratsioon

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitorid

In vitro on alpelisiib BCRP substraat. BCRP osaleb alpelisiibi hepatobiliaarsel väljutamisel ja intestinaalses sekretsioonis, seetõttu võib eliminatsiooni käigus toimuv BCRP inhibeerimine maksas ja sooles viia alpelisiibi süsteemse saadavuse suurenemiseni. Seetõttu on soovitatav ettevaatus ja jälgimine toksilisuse suhtes samaaegse ravi korral BCRP inhibiitoritega (nt tsüklosporiin).

Ravimid, mille toimetel võib väheneda alpelisiibi plasmakontsentratsioon

Happesust vähendavad ained

H₂-retseptorite antagonistid ranitidiini manustamisel koos onkoloogilistele patsientidele soovitatava 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega vähenesid alpelisiibi biosaadavus ja üldine ekspositsioon vähesel määral. Vähesel rasva ja kalorisaldusega (*low fat low calorie*, LFLC) eine puhul nõrgenes ranitidiini toimetel AUC_{inf} keskmiselt 21% ja C_{max} 36%. Toidu puudumisel oli toime rohkem väljendunud, kus ranitidiini toimetel vähenes AUC_{inf} 30% ja C_{max} 51% võrreldes tühja kõhu seisundiga ilma ranitidiini samaaegse manustamiseta. Populatsiooni FK analüüs ei näidanud happesust vähendavate ainete, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite, H₂-retseptori antagonistide ja antatsiidide samaaegse manustamise olulist mõju alpelisiibi farmakokineetikale. Seetõttu võib alpelisiibi manustada koos happesust vähendavate ainetega, tingimusel, et alpelisiibi võetakse kohe pärast söömist (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad

600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamisel üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes manustamine koos 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega 8. päeval, vähenes tervetel täiskasvanutel (n = 25) alpelisiibi C_{max} 38% ja AUC 57%. 600 mg rifampitsiini manustamisel üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul koos 300 mg alpelisiibiga üks kord ööpäevas alates 8. kuni 15. päevani vähenes alpelisiibi C_{max} 59% ja AUC 74%.

Manustades koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga väheneb alpelisiibi AUC, mis võib vähendada alpelisiibi efektiivsust. Tuleb vältida alpelisiibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoin, rifampitsiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*]) ja kaaluda alternatiivseid samaaegselt võetavaid ravimeid, millel puudub või on minimaalne potentsiaal indutseerida CYP3A4.

Ravimid, mille plasmakontsentratsioon võib alpelisiibi toimetel muutuda

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Alpelisiibi manustamisel koos CYP3A4 substraatidega (nt everoliimus, midasolaam), CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid), CYP2C9 substraatidega (nt varfariin), CYP2C19 substraatidega (nt omeprasool) ei ole vaja annust kohandada. Alpelisiibi manustamisel koos CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon) ei täheldatud olulisi muutusi ekspositsioonis, kuid piiratud andmete tõttu peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Ravimite koostoimete uuringus kinnitas alpelisiibi manustamine koos tundliku CYP3A4 substraadi everoliimusega, et alpelisiibi ja CYP3A4 substraatide vahel kliiniliselt olulisi FK koostoimeid ei esine (AUC vähenemine 11,2%). Alpelisiibi annuste 250...300 mg puhul ei täheldatud everoliimuse ekspositsiooni muutust.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi manustamine koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsiooni AUC_{inf}-i ja C_{max}-i puhul vastavalt 34% ja 19% võrreldes ainult S-varfariini manustamisega, mis näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ained, mis on transporterite substraadid

In vitro hindamised näitasid, et alpelisiib (ja/või selle metaboliit BZG791) võib inhibeerida OAT3 ravimitransportereid ja seadekulgla BCRP-d ja P-gp-d. Alpelisiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos selliste transporterite suhtes tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sest alpelisiib võib suurendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Alpelisiibi ja hormonaalsete kontratseptiivide vahelisi koostoimeid hindavaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel tervetel vabatahtlikel ja vähipatsientidel (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna hetkel ei ole teada, kas alpelisiib võib vähendada süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, peavad neid kasutavad naised kasutama ka barjääri meetodit.

Meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartnerid on rasedad, võivad olla rasedad või võivad rasestuda, peavad ravi ajal Vijoice'iga ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi.

Rasedus

Alpelisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Alpelisiibi toimetehhanism viitab aga kaasasündinud väärarendite riskile. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Vijoice'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi alpelisiibiga.

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne Vijoice'iga ravi alustamist välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ei ole teada, kas alpelisiib eritub inimese rinnapiimaga.

Tõsiste kõrvaltoimete tekkeohu tõttu rinnapiima saaval imikul ei ole soovitatav ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast Vijoice'i viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed alpelisiibi toime kohta fertiilsusele. Korduvtoksilisuse ja fertiilsuse loomkatsete põhjal võib alpelisiib kahjustada meeste ja rasestumisvõimeliste naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vijoice mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud väsimust ja nägemise ähmastumist ning seda võib esineda ka Vijoice'iga ravitud patsientidel. Patsiente tuleb teavitada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud, kui neil esineb ravi ajal väsimust või ähmast nägemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Retrospektiivsetesse haigusloo ülevaateuuringutesse kaasatud täiskasvanud patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) hüperglükeemia (27,8%), kõhulahtisus (27,8%), peavalu (22,2%), stomatiit (16,7%), alopeetsia (16,7%), dermatiit (16,7%), kuiv nahk (16,7%) ja iiveldus (11,1%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed olid vere fosfaadisisalduse vähenemine (11,1%), dehüdratsioon (5,6%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (5,6%) ja glükoosisalduse suurenemine (5,6%). Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid dehüdratsioon (5,6%) ja hüperglükeemia (5,6%). Kõrvaltoimena esinenud alopeetsia (kõik raskusastmed) viis annuse vähendamiseni (5,6%). Annustamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (5,6%), iiveldus (5,6%), limaskesta kuivus (5,6%) ja peavalu (5,6%).

Retrospektiivsetesse haigusloo ülevaateuuringutesse kaasatud lastel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) stomatiit (23,1%) ja kõhulahtisus (12,8%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimetest ei teatatud. Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (2,6%) ja dehüdratsioon (2,6%). Annustamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (2,6%) ja dehüdratsioon (2,6%).

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) kõhuvalu (33,7%), peavalu (30,3%), kõhulahtisus (28,1%) ja oksendamine (24,7%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed olid lipaasisalduse suurenemine (3,4%), isupuudus (1,1%) ja kõhulahtisus (1,1%). Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid kõhulahtisus (1,1%), peavalu (1,1%) ja lööve (1,1%). Kõrvaltoime tõttu tuli annustamine katkestada 9,0%-l patsientidest. Kõige sagedamad annustamise katkestamist nõudvad kõrvaltoimed olid oksendamine (2,2%), lööve (2,2%) ja kõhulahtisus (2,2%). Ravi alalise lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid alopeetsia (2,2%) ja isupuudus (1,1%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimete loetelu põhineb retrospektiivsete haiguslugude ülevaate uuringute andmetel, mis viidi läbi 18 täiskasvanul ja 39 lapsel. Neid patsiente raviti alpelisiibiga eriloaga kasutamise programmi raames, milles algannus oli täiskasvanud patsientidel 250 mg ja lastel 50 mg. Ravi kestuse mediaan oli 42 kuud (vahemik: 3,4...74,8 kuud). Kõrvaltoimete loetelu põhineb ka II faasi kliinilise sekkumisuuringu andmetel, milles osales 89 last (sealhulgas 82 patsienti vanuses 6...< 18 aastat ja 7 patsienti vanuses 2...< 6 aastat), keda raviti alpelisiibiga algannuses 50 mg ligikaudu 30 kuu jooksul. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, kõige sagedamini esinev kõrvaltoime esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb igale kõrvaltoimele vastav sageduskategooria järgmisel kokkuleppel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 8 Vijoice'i saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	EPIK-P1 ja EPIK-P3* retrospektiivse perioodi koondandmed		EPIK-P2 ¹	Kõrgeim sageduskategooria täiskasvanutel ja lastel
	Täiskasvanud patsiendid N = 18	Lapsed N = 39	Lapsed N = 89	
	Kõik raskusastmed n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	
Immuunsüsteemi häired				
Ülitundlikkus [#]	–	–	–	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Hüperglükeemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Väga sage
Vähenenud söögiisu	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Väga sage
Dehüdratsioon	1 (5,6)	1 (2,6)	–	Sage
Närvisüsteemi häired				
Peavalu	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Väga sage
Seedetrakti häired				
Kõhulahtisus	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Väga sage
Oksendamine	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Väga sage
Stomatiit	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Väga sage
Iiveldus	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Väga sage
Kõhuvalu	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööve ³	–	–	10 (11,2)	Väga sage
Dermatiit ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Väga sage
Nahakuivus	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Väga sage
Alopeetsia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Väga sage
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Sage
Sügelus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Limaskestade kuivus ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Sage
Uuringud ⁷				
Vere fosfaadisalduse vähenemine	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Väga sage
Vere kaltsiumisalduse vähenemine ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Väga sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Väga sage
Glükosüülitud hemoglobiini sisalduse suurenemine ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Väga sage
Glükoosisalduse suurenemine	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Väga sage
Lipaasisalduse suurenemine ¹⁰	–	–	22 (24,7)	Väga sage

Raskusaste CTCAE versiooni 4.03 kohaselt.

¹ EPIK-P2 andmed viitavad raviperioodile alpelisiibiga, mis hõlmab lapsi, kes said vähemalt ühe alpelisiibi annuse, sealhulgas patsiente, kes läksid platseebolt üle alpelisiibile pärast 16-nädalast platseebokontrolliga perioodi.

² Hüperglükeemia: sh hüperglükeemia, glükosüülitud hemoglobiini sisalduse suurenemine ja veresuhkrisalduse suurenemine.

³ Lööve: sh lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulo-papulosoosne lööve ja papuloosne lööve. EPIK-P2 uuringus teatati lööbest 13,8%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibiga mittesoovitavas annuses 125 mg.

⁴ Dermatiit: sh dermatiit, ravimlööve ja ekseem.

⁵ Akne: sh akne ja akneformne dermatiit.

⁶ Limaskestade kuivus: sh suukuivus ja vulvovaginaalne kuivus.

⁷ Laboratoorsete terminite sagedus kajastab patsientide osakaalu, kellel esinesid halvimad laboratoorsed näitajad pärast algväärtust.

⁸ Selle parameetri jaoks kasutati kaltsiumi suhtes korrigeeritud väärtusi.

⁹ CTCAE raskusastmed puuduvad.

¹⁰ EPIK-P2 uuringus teatati lipaasisalduse suurenemisest 23,8%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibiga mittesoovitavas annuses 125 mg.

* EPIK-P3 uuringus jätkati 40 patsiendi ravi alpelisiibiga prospektiivsel perioodil. EPIK-P3 prospektiivse perioodi 3-aastase analüüsi täiendavad ohutusandmed, mille puhul ravimi manustamise täiendav mediaankestus oli 39,1 kuud (vahemik: 17...42 kuud), ei näidanud täiendavaid kõrvaltoimeid ega kliiniliselt olulisi laboratoorseid kõrvalekaldeid.

Arvesse võeti EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 ohutuspopulatsiooni väliselt teatatud kõrvaltoimeid. Sageduskategooria hinnati EPIK-P2 uuringu põhjal ravimi omaduste kokkuvõtte 2009. aasta suunise lõigu 4.8, *Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*, kohaselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed

Retrospektiivsetesse haigusloo vaatlusuuringutesse kaasatud patsientidel, kellel esines vähemalt üks kõhulahtisuse juhtum (10/57), oli mediaanaeg mis tahes raskusastme kõhulahtisuse tekkeni 61,3 nädalat (vahemik: 3,3...123,1 nädalat) ja 12,4 nädalat (vahemik: 2,4...133,4 nädalat) vastavalt täiskasvanutel ja lastel. 2. raskusastme kõhulahtisusest (maksimaalne raskusaste) teatati 2,6%-l lastest. Kõhulahtisusvastaseid ravimeid kasutati sümptomite leevendamiseks 11,1%-l täiskasvanud patsientidest (vt lõik 4.2).

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel, kellel esines vähemalt üks kõhulahtisuse juhtum (25/89), oli mis tahes raskusastme kõhulahtisuse tekkimise mediaanaeg 14,1 nädalat (vahemik: 0,1...71,1 nädalat). 2. ja 3. raskusastme kõhulahtisusest teatati vastavalt 3,4%-l ja 1,1%-l patsientidest. Maksimaalne raskusaste oli 3. raskusaste. Kõhulahtisusvastaseid ravimeid kasutati sümptomite leevendamiseks 13,5%-l lastest (vt lõik 4.2).

Alopeetsia

Retrospektiivsetesse haigusloo vaatlusuuringutesse kaasatud täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt üks alopeetsia juhtum (3/18), oli mediaanaeg mis tahes raskusastme alopeetsia tekkeni 31,6 nädalat (vahemik: 13,0...34,0 nädalat). 36,3%-l II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibi mittesoovitava annusega 125 mg, teatati alopeetsiast.

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel, kellel esines vähemalt üks alopeetsia juhtum (11/89), oli mis tahes raskusastme alopeetsia tekkimise mediaanaeg 40,4 nädalat (vahemik: 3,6...110,6 nädalat).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisega seotud kõrvaltoimed vähipatsientidel on olnud kooskõlas alpelisiibi ohutusprofiiliga ning nendeks on hüperglükeemia, iiveldus, astenia ja lööve.

Ravi

Kõigi üleannustamise juhtude puhul tuleb vajadusel kasutada sümptomaatilist ja üldtoetavat ravi. Vijoice'il puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, fosfatidüülinoositol-3-kinaasi (PI3K) inhibiitorid, ATC-kood: L01EM03

Toimemehhanism

Alpelisiib on α -spetsiifilise I klassi fosfatidüülinoositol 3 kinaasi (PI3K α) inhibiitor. Uue funktsiooni teket põhjustavad mutatsioonid PI3K katalüütilist α -alaühikut kodeerivas geenis (*PIK3CA*) viivad PI3K α ja AKT- signaaliülekanne aktivatsiooni, rakulise transformatsiooni ning kasvaja tekkeni *in vitro* ja *in vivo* mudelites.

On leitud, et *PIK3CA* somaatilised aktiveerivad mutatsioonid, mis põhjustavad mosaiikset genotüüpi, kutsuvad esile mitmesugust liigkasvu ja vääramendeid, mis hõlmavad kliiniliselt äratuntavate häirete suurt rühma, tuntud kui PROS.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

EPIK-P1

Vijoice'i hinnati retrospektiivses haigusloos vaatlusuuringus 57-l PROS-iga patsiendil vanuses 2 aastat ja vanemad, kes said Vijoice'i eriloaga kasutamise programmi raames. Uuringusse sobivatel patsientidel esinesid PROS-i kliinilised ilmingud, mida raviarst hindas rasketeks või eluohtlikeks ja ravi vajavateks, ning neil olid dokumenteeritud tõendid *PIK3CA* geeni mutatsiooni kohta.

EPIK-P1 uuringusse kaasati 18 täiskasvanud patsienti, kellele soovitati Vijoice'i annust 250 mg. Uuringus osales ka 39 last (vanuses 2...< 18 aastat), kellest 35 said soovitatava Vijoice'i algannuses 50 mg. Kahekümne viiel protsendil (25,6%) lastest oli vaja uuringu jooksul vähemalt üks kord Vijoice'i annust suurendada.

Uuringusse kaasamise ajal oli patsientide mediaanvanus 14 aastat (vahemikus 2...50 aastat). 19,3% patsientidest olid vanuses 2...< 6 aastat, 21,1% olid vanuses 6...< 12 aastat, 28,1% olid vanuses 12...< 18 aastat ja 31,6% olid vanuses $\geq$ 18 aastat; 57,9% olid naised. Uuringusse kaasatud patsientidest oli 93,0%-l kaasasündinud liigkasv ja 7,0%-l varases lapsepõlves alanud liigkasv. Patsientidel esinesid PROS-i heterogeensed ilmingud, sealhulgas kaasasündinud lipomatoosse liigkasvu vaskulaarsed vääramendid, epidermaalsed neevused ja skolioosi/skeleti/seljaaju vääramengute sündroom (CLOVES; 73,7%), megalontsefaalia-kapillaaride vääramendi polümikrogüria (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria*, MCAP; 14,0%), Klippeli-Trenaunay sündroom (KTS; 8,8%), näo infiltreeriv lipomatoos (*facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), megalontsefaalia-kapillaaride vääramend (*megalencephaly-capillary malformation*, MCM; 1,8%) ja muud (3,5%). Seitsmel protsendil (7,0%) patsientidest esinesid samal ajal CLOVES-i ja MCAP-i ilmingud.

Vijoice'i ravikuuri mediaankestus oli 18,1 kuud (vahemik: 3,4...49,9 kuud) kõigil patsientidel kokku, 19,2 kuud (vahemik: 8...49,9 kuud) täiskasvanud patsientidel ja 18 kuud (vahemik: 3,4...41,8 kuud) lastel. Seitskümend üheksa protsenti (78,9%) kõigist patsientidest, 83,3% täiskasvanud patsientidest ja 76,9% lastest said Vijoice'i üle 12 kuu.

Uuringu peamine tõhususe tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel 24. nädalal tuvastati radioloogiline vastus sõltumatu keskse radioloogilise hindamise (*independent central radiology review*, ICRR) alusel. Radioloogiline vastus määratleti kui mõõdetavate sihtkahjustuste (1...3 kahjustust) summaarse mahu $\geq$ 20% vähenemine võrreldes algväärtusega, eeldusel, et ükski individuaalne sihtkahjustus ei suurenenud algväärtusest $\geq$ 20%, ükski mitte-sihtkahjustus ei progresseerunud ning uusi kahjustusi ei tekkinud.

Täiendavate tõhususe tulemusnäitajate hulka kuulusid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), mis määratleti kui aeg esimesest dokumenteeritud ravivastusest kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumise või mis tahes põhjusel surma kuupäevani.

Tõhususe tulemused täiskasvanutel, lastel ja kõigil patsientidel on esitatud tabelis 9. Esmane analüüs viidi läbi efektiivsuspopulatsiooni alarühmas (N = 37), mis hõlmas 32 patsienti ilma ravivastuse puudumiseta 24. nädalal (kõikide juhtude analüüs).

Tabel 9 Tõhususe tulemuste kokkuvõte uuringus EPIK-P1

Tõhususe parameetrid	Täiskasvanud patsiendid	Lapsed	Kõik patsiendid
Esmane analüüs^{1,2}			
Reageerijate osakaal 24. nädalal, (%) (n/N) 95% usaldusvahemik	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Ravivastuse kestus (DOR)			
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 kuud	40	71	58
% ≥ 12 kuud	20	71	50
NR (<i>not reached</i>): ei saavutatud +: kontrollitud vaatlus ¹ Alguses oli 81%-l patsientidest üks sihtkahjustus, 16%-l kaks sihtkahjustust ja 3%-l kolm sihtkahjustust. ² Määratud ICRR-i poolt.			

Kaks last vajasis pärast 24. nädalat haiguse kliinilise progresseerumise tõttu (radioloogiliselt kinnitamata) operatsiooni. Ühelgi patsiendil ei tekkinud uuringus Vioice'i saamise ajal uusi kahjustusi. Uuringu lõpus sai 91,2% kõigist patsientidest (88,9% täiskasvanud patsientidest ja 92,3% lastest) endiselt Vioice'i.

EPIK-P3

EPIK-P3 on II faasi mitmekeskuseline avatud sekkumisuuring (millele eelneb retrospektiivne mittesekkumisperiood) täiskasvanutel ja lastel, kellel esinevad PROS-i rasked või eluohtlikud tüsistused ning keda raviti Vioice'iga ravimi eriloaga kasutamise programmi raames, kes osalesid EPIK-P1 uuringus ja jätkasid ravi alpelisiibiga ka pärast EPIK-P1 lõppu. Tegemist oli peamiselt ohutusuuringuga, milles vaadeldi teatud efektiivsusnäitajaid teiseste tulemusnäitajatena. Vioice'iga ravi kestuse mediaan oli 6,7 aastat (vahemik: 0,4...9,5 aastat).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vioice'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta PROS-i ravis vastavalt pediaatrilisele uuringuplaanile (*paediatric investigation plan*, PIP) P/0412/2022 kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alpelisiibi õhukese polümeerikattega tablettide farmakokineetikat on uuritud PROS-iga 2-aastastel ja vanematel patsientidel suukaudse annustamisskeemi korral vahemikus 50...250 mg ööpäevas koos toiduga.

Imendumine

Pärast alpelisiibi suukaudset manustamist koos toiduga oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg (T_{max}) 3,0 tundi. Toit mõjutab suurte annuste korral alpelisiibi imendumist ja Vijoice'i tuleb võtta kohe pärast sööki iga päev ligikaudu samal ajal (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Suhteline biosaadavus

Purustatud õhukese polümeerikattega tableti manustamisel suukaudse vees lahustatud suspensioonina ei ole tõestatud bioekvivalentset toimet terve õhukese polümeerikattega tabletiga. Vähipatsientidele soovitatava 300 mg annuse suhtelise biosaadavuse võrdlevas uuringus ilmnes purustatud suspensiooni korral siiski sarnane ekspositsioon nagu tervetel tablettidel (C_{max} -i suhe 1,00; AUC suhe 0,96), mis viitab sellele, et ekspositsioonis ei ole kliiniliselt olulisi erinevusi.

Alpelisiibi 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed alpelisiibi 50 mg graanulitega, kui neid manustatakse täis kõhuga pärast väikese rasva- ja kalorisaldusega (LFLC) einet. See näitab, et alpelisiibi imendumise kiiruses ja ulatuses puudub koos toiduga manustamisel kliiniliselt oluline erinevus nende kahe ravimvormi vahel.

Toidu toime

Toit mõjutab alpelisiibi suurte annuste imendumist. Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel, kellele manustati onkoloogilises ravis soovitatav 300 mg alpelisiibi suukaudne üksikannus, viis suure rasva- ja kalorisaldusega (*high fat high calorie*, HFHC) eine AUC_{inf}-i suurenemiseni 73% ja C_{max} -i suurenemiseni 84% ning LFLC eine AUC_{inf}-i suurenemiseni 77% ja C_{max} -i suurenemiseni 145% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Toidu mõju võimalik põhjus on ravimi suurenenud lahustuvus seedetraktis sapi toimel, mida eritub vastusena toidu söömisele, olenemata eine rasva- või kalorisaldusest.

Pärast alpelisiibi ühekordse 50 mg suukaudse annuse manustamist graanulitena koos LFLC einega ei täheldatud toidu kliiniliselt olulist mõju alpelisiibi farmakokineetikale võrreldes tühja kõhuga manustamisega (vt Vijoice'i 50 mg graanulite kotikese ravimi omaduste kokkuvõtet).

Jaotumine

Alpelisiib seondub mõõdukalt valkudega vaba fraktsiooniga 10,8% hoolimata kontsentratsioonist. Alpelisiib jaotus võrdselt erütrotsüütide ja plasma vahel keskmise *in vivo* vere/plasma suhtega 1,03. Kuna alpelisiib on inimese väljavoolu transporterite substraat, ei ole inimestel oodata ravimi tungimist läbi hematoentsefaalbarjääri. Alpelisiibi tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala pärast suukaudset manustamist (V_{ss}/F) hinnati populatsiooni FK modelleerimise abil ligikaudu 136 liitritini PROS-iga võrdluspatsiendil (naine, normaalne neerufunktsioon, 61 kg).

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et hüdrolüüsi metaboliidi BZG791 moodustumine keemilise ja ensümaatilise amiidi hüdrolüüsi teel oli põhiline metabolismi rada, millele järgnes CYP3A4 vahendatud hüdroksülatsioon. Alpelisiibi hüdrolüüs toimub süsteemselt nii keemilise lagunemise kui ka ensümaatilise hüdrolüüsi teel kõikjal ekspresseeritud suure võimsusega ensüümide (esteraasid, amidaasid, koliinesteraas) kaudu, mis ei piirdu maksaga. CYP3A4 vahendatud metaboliidid ja glükuroniidid moodustasid ~15% annusest; BZG791 moodustas ~40...45% annusest. Ülejäänud annus, mis leiti muutumatul kujul alpelisiibina uriinist ja roojast, eritus alpelisiibina või ei imendunud.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal hinnati alpelisiibi poolväärtusajaks PROS-iga võrdluspatsiendil (naine, normaalne neerufunktsioon, 61 kg) 7,7 tundi.

Inimese massitasakaalu uuringus leiti alpelisiibi ja selle metaboliite suukaudse manustamise järel peamiselt roojas (81,0%) alpelisiibina või metaboliseerituna kui BZG791. Uriiniga eritumine on vähene (13,5%), muutumatul kujul eritub 2%. Pärast [¹⁴C]-alpelisiibi suukaudse üksikannuse manustamist eritus 94,5% kogu manustatud radioaktiivsest annusest 8 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Täis kõhuga leiti farmakokineetika olevat lineaarne annuse ja ajaga 30...450 mg-ste annuste puhul. Korduvannuste manustamise järel on alpelisiibi ekspositsioon (AUC) tasakaalukontsentratsiooni seisundis vaid veidi suurem kui pärast üksikannuse manustamist; igapäevase annustamisskeemi korral on keskmine akumulatsioon 1,3...1,5.

Metaboolsed koostoimed

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamisel koos CYP3A4 (midasolaam), CYP2C8 (repagliniid), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP2B6 (bupropioon) tundlike substraatide ühekordsete annuste seguna ei näidanud kliiniliselt olulist FK koostoimet. CYP2B6 (bupropioon) substraadi kohta käivaid andmeid tuleb uuringurühma väiksuse tõttu käsitleda ettevaatusega.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamine tasakaalukontsentratsiooni seisundis koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsiooni AUC_{inf}-i ja C_{max}-i vastavalt 34% ja 19%, võrreldes ainult S-varfariini manustamisega. See näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ravimite koostoime uuringus CYP3A4 ja P-gp suhtes tundliku substraadi everoliimusega langes AUC 11,2% kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel. Kliiniliselt olulist muutust ravimi koostoimes CYP3A4 substraatidega ei eeldata.

CYP3A4 indutseerijad

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi ja rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija koos manustamisel kinnitati, et alpelisiibi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate vahel esineb kliiniliselt oluline FK koostoime (vt lõik 4.5).

Transporteri põhine koostoime

In vitro andmete alusel ei saa välistada, et alpelisiib raviannuses inhibeerib neeru orgaaniliste anioonide transporterit OAT3 (ja/või selle metaboliiti BZG791) patsientidel.

Alpelisiibil oli vaid nõrk *in vitro* inhibeeriv toime kõikjal ekspresseeritud väljavoolu transporteritele (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), lahustunud ainet kandvatele transporteritele maksaväratis (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ja lahustunud ainet kandvatele transporteritele neerus (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kuna seondumata süsteemsed tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid (või kontsentratsioonid maksaväratis) on nii terapeutilise annuse kui ka maksimaalse talutava annuse puhul oluliselt väiksemad kui katseliselt kindlaks määratud seondumata inhibitsioonikonstandid ehk IC₅₀, ei ole inhibeerimine kliiniliselt oluline. Alpelisiibi suure kontsentratsiooni tõttu soolevalendikus ei saa välistada toimet soolestiku P-gp-le ja BCRP-le.

Patsientide erirühmad

Vanuse ja soo mõju

Täiskasvanud vähipatsientide ning PROS-iga täiskasvanute ja laste andmetel põhinevad populatsiooni FK analüüsid näitasid, et vanusel ja sool puudub kliiniliselt oluline mõju alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile, mis vajaks annuse kohandamist.

Kehakaalu mõju

Täiskasvanud vähihaigetel ning PROS-iga täiskasvanud ja lapsed patsientidel tehtud populatsiooni FK analüüsid näitavad, et alpelisiibi näiline kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaaluga. Sellest tulenevalt on väiksem kehakaal seotud suurema süsteemse ekspositsiooniga ning suurem kehakaal väiksema süsteemse ekspositsiooniga sama annuse juures. Olemasolevatele andmetele tuginedes võib väita, et kirjeldatud mõju ei ole kliiniliselt oluline ning PROS-iga täiskasvanud patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed (alla 18-aastased)

PROS-iga lastel täheldatud tasakaalukontsentratsiooni FK andmed näitavad kehakaalu selget mõju alpelisiibi ekspositsioonile. 6-...< 18-aastastel lastel, keda raviti alpelisiibiga annuses 50 mg üks kord ööpäevas, vähenes keskmine tasakaalukontsentratsiooni AUC_{24h} ligikaudu 7250 ng·h/ml-lt < 30 kg kehakaaluga patsientidel 2540 ng·h/ml-ni ≥ 60 kg kehakaaluga patsientidel ($\approx 65\%$ langus), samas kui keskmine $C_{max,ss}$ vähenes ligikaudu 747 ng/ml-lt 300 ng/ml-ni ($\approx 60\%$ langus).

Alpelisiibi farmakokineetika alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

Vähipatsientide ja PROS-iga patsientide populatsiooni FK analüüsi põhjal, mis hõlmas 174 vähipatsienti vanuses 65 aastat või üle selle, maksimaalse vanusega 87 aastat, puudub vanusel kliiniliselt oluline mõju alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile. PROS-iga eakate patsientide kohta puuduvad FK andmed.

Rass / etniline päritolu

Täiskasvanud vähipatsientide ning täiskasvanud ja laste PROS-iga patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 542 europiidset patsienti, 107 Aasia päritolu patsienti, 12 mustanahalist või afroameerika päritolu patsienti, 21 muust rassist patsienti ja 15 teadmata rassiga patsienti, näitas, et rassist puudus kliiniliselt oluline toime alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile.

Täiskasvanud vähipatsientide ning PROS-iga täiskasvanud patsientide ja laste populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 105 hispaania või latino päritolu patsienti, 523 mittehispaania või -latino päritolu patsienti ja 69 teadmata etnilise kuulumisega patsienti, näitas, et rahvaskuuluvusel puudus kliiniliselt oluline toime alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile.

Maksakahjustus

FK uuring normaalse või kahjustunud maksafunktsiooniga täiskasvanud osalejatel näitas, et mõõdukalt ja raskelt maksakahjustusel ei ole alpelisiibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega osalejatel oli alpelisiibi maksimaalne ekspositsioon võrreldav tervete osalejate omaga (C_{max} GMR [geomeetrilise keskmise suhe] = 1,00) ja alpelisiibi koguekspositsioon oli ligikaudu 26% suurem (AUC_{last} GMR = 1,26; AUC_{inf} GMR = 1,25).

Neerukahjustus

Täiskasvanud vähipatsientide ning PROS-iga täiskasvanud patsientide ja laste populatsiooni FK analüüs, mis hõlmas 433 normaalse neerufunktsiooniga patsienti ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/min), 198 kerge neerukahjustusega patsienti ($eGFR 60...< 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr 60...< 90$ ml/min) ja 66 mõõduka neerukahjustusega patsienti ($eGFR 30...< 60$ ml/min/1,73 m²), näitab, et kergel ja mõõdukalt neerukahjustusel puudub alpelisiibi ekspositsioonile selline mõju, mis vajaks annuse kohandamist. Raske neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad FK andmed (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus ja korduvtoksilisus

Enamik täheldatud toimeid olid seotud alpelisiibi kui PI3K raja p110 α -spetsiifilise inhibiitori farmakoloogilise toimega, nagu toime glükoosi homöostaasile, mille tagajärjel tekib hüperglükeemia ja vererõhu tõusu risk. Luuüdi ja lümfikude, pankreas ja mõlema soo suguelundid olid põhilised kõrvaltoimete sihtelundid. Nelja- või 13-nädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes, mis viidi läbi 8...10 nädala vanustel rottidel, täheldati degeneratiivseid muutusi lõikehammastes ja luu kasvuplaatides. Neljanädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimeteta annuse (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juures oli ekspositsioon vastavalt 1,3- ja 2,5-kordne võrreldes hinnangulise ekspositsiooniga (AUC) täiskasvanutel ja lastel soovitatava ööpäevase annuse 250 mg ja 50 mg kasutamisel. 13-nädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes olid ekspositsioon vastavalt 0,2- ja 0,3-kordne võrreldes hinnangulise ekspositsiooniga (AUC) täiskasvanutel ja lastel soovitatava ööpäevase annuse 250 mg ja 50 mg kasutamisel. Toimed luuüdi, luude kasvuplaatidele, lõikehammastele ja lümfoidkoele olid ravi lõpetamise järel üldiselt pöörduvad. Toimed pankreasele ja reproduktiivorganitele ei taandunud täielikult, kuid esines taandumise tendents. Uuringutes rottidel leiti tõendeid naha põletikuliste muutuste kohta. Korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid kliiniliselt oluliste annuste korral, mis põhinesid AUC-l.

Kardiovaskulaarne farmakoloogiline ohutus

hERG kanalite *in vitro* inhibeerimist (IC₅₀ 9,4 μ M, mis vastab ligikaudu 4,2 μ g/ml vabale ravimile) näidati kontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu 21 korda ja ligikaudu 31 korda kõrgemad kui seondumata alpelisiibi hinnanguline maksimaalne (tipp) plasmakontsentratsioon inimestel soovitatava maksimaalse alpelisiibi annuse 250 mg ööpäevas (täiskasvanutel) või 50 mg ööpäevas (lastel vanuses 2...5 aastat) kasutamisel. Olulist elektrofüsioloogilist toimet koertel ei täheldatud.

Kartsinogeensus ja genotoksilisus

Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus rottidel ei olnud alpelisiib kartsinogeenne, kui seda manustati suukaudse sondi kaudu annuses kuni 4 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 0,3-kordne ekspositsioon patsientidel, kes saavad suurimat soovitatavat annust 250 mg ööpäevas, arvestades AUC väärtust).

Standardsed genotoksilisuse *in vitro* uuringute tulemused alpelisiibiga olid negatiivsed. Korduvtoksilisuse uuringus rottidel, kuhu integreeriti mikrotuuma analüüs, ei olnud alpelisiib genotoksiline kuni ekspositsioonini, mis oli ligikaudu 2,6 ja 5,0 korda suurem kui hinnanguline ekspositsioon (AUC) inimesel soovitatavate alpelisiibi annuste, vastavalt 250 ja 50 mg ööpäevas, juures.

Reproduktsioonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud, et alpelisiibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil põhjustas embrüotoksilisust, fetotoksilisust ja teratogeensusust. Pärast prenataalset kokkupuudet alpelisiibiga täheldati rottidel ja küülikutel implantatsioonijärgsete ja -eelsete loodete kaotuse, loote kaalulanguse ja loote väärarendite (suurenenud ajuvatsake, luustumise vähenemine ja skeleti väärarendid) esinemissageduse suurenemist, mis ilmnesis täiskasvanud patsiendile 250 mg/ööpäevas alpelisiibi manustamisel saavutatavast keskmisest plasmakontsentratsioonist väiksemate plasmakontsentratsiooni väärtuste juures, viidates võimalikule kliinilisele olulisusele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid reproduktiivorganitele, näiteks tupe või emaka atroofiat ja innatsükli muutusi rottidel, eesnäärme ja munandite kaalu vähenemist rottidel ja koertel ning eesnäärme atroofiat koertel kliiniliselt oluliste annuste kasutamisel AUC põhjal.

Isastel ja emastel rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringutes täheldati sarnaseid toimeid viljakusele. Emastel täheldati sagedasemat implantatsioonielset ja -järgset loodete kaotust, mis vähendas siirdekohtade ja elusate embrüote arvu ekspositsiooni (AUC) korral, mis oli ligikaudu kaks korda suurem kui ekspositsioon täiskasvanule soovitatava annuse 250 mg/ööpäevas juures. Puudus mõju isaste fertiilsusele ja reproduktsioonivõimekusele, sealhulgas spermide hulgale ja motiilsuse parameetritele, ekspositsiooni (AUC) korral, mis oli samaväärne hinnangulise ekspositsiooniga inimesele soovitatava täiskasvanu annuse 250 mg/ööpäevas juures. Siiski vähenes täiskasvanud inimesele annuse 250 mg/ööpäevas manustamisel saavutatava või väiksema plasmakontsentratsiooni (AUC) juures lisanäärmete kaal (seemnepõiekesed, eesnääre) ning korreleerus mikroskoopiliselt vastavalt eesnäärme ja seemnepõiekestest atroofia ja/või vähenenud sekretsiooniga.

Fototoksilisus

In vitro fototoksilisuse testis hiire Balb/c 3T3 fibroblastide rakuliiniga ei tuvastatud alpelisiibil olulist fototoksilist potentsiaali.

Uuringud noorloomadel

9-nädalases rottide juveniilse toksilisuse uuringus seitsme päeva vanustel loomadel täheldatud NOAEL-i 6 mg/kg/ööpäevas juures püsis ekspositsioonitase (AUC) madalam kui lastel soovitatava annuse 50 mg/ööpäevas korral. 20 mg/kg/ööpäevas annuse juures (2,2 kuni 4,2 korda suurem kui hinnanguline ekspositsioon [AUC] lastel soovitatava annuse 50 mg/ööpäevas korral) täheldati kahjulikke ja pöördumatuid toimeid neerudele, sealhulgas minimaalset kuni mõõdukat vaskulaarse/perivaskulaarse rakuvälise matriksi ladestumise suurenemist väikestes veresoontes ning minimaalset kuni mõõdukat tubulaarset degeneratsiooni/regeneratsiooni neerunäsades ja -säsis. Sellega seoses täheldati taastumisperioodi lõpus minimaalselt kõrgemaid urea lämmastiku kontsentratsioone. Neerude sünnijärgse arengu liikidevahelise võrdluse põhjal puudub neil toimetel kliiniline tähtsus 2-aastaste ja vanemate patsientide puhul.

Lisaks täheldati 20 mg/kg/ööpäevas annuse juures kehakaalu langust, kehakaalu juurdekasvu vähenemist, isasloomade hilinevad sugulist küpsemist ning reieluu pikkuse vähenemist. Luudes (sh kasvuplaadil) histopatoloogilistest leidudest ei teatatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Mannitool (E421)
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos (E464)
Magneesiumstearaat (E470b)

Polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172), ainult 50 mg ja 200 mg tugevustel
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/Al (polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen/alumiinium) blister, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Vijoice 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti (28 tabletti 50 mg ja 28 tabletti 200 mg).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vijoice'i suukaudse suspensiooni valmistamise ja manustamise juhised

Patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama, võib Vijoice'i valmistada suukaudse suspensioonina ja võtta koos toiduga (vt lõik 4.2):

- Pange Vijoice'i tablett (tabletid) tassi, mis sisaldab 50...150 ml vett, ja laske enne purustamist umbes 5 minutit seista. Valmistage suspensioon üksnes veega.
- Purustage tablett (tabletid) lusikaga ja segage, kuni moodustub suukaudne suspensioon.
- Manustage suukaudne suspensioon kohe pärast valmistamist.
- Pärast suukaudse suspensiooni manustamist lisage samasse tassi ligikaudu 20...50 ml vett. Segage sama lusikaga allesjäänud osakeste suspendeerimiseks ja manustage kogu tassi sisu. Kui osakesi jääb alles, korrake seda etappi.
- Kui suukaudset suspensiooni ei manustata 60 minuti jooksul pärast valmistamist, tuleb see hävitada.

Vijoice'i valmistamise ja manustamise juhised toitmissondi kaudu

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama, võib Vijoice'i manustada toitmissondi kaudu. Vijoice'i õhukese polümeerikattega tabletid tuleb muuta suspensiooniks ja manustada 5...12 Fr läbimõõduga silikoon- või polüüretaanist nasogastraalsondi kaudu (hinnanguline sondi pikkus maksimaalselt 160 cm) või 12...24 Fr läbimõõduga silikoonist maosondi kaudu (hinnanguline sondi pikkus maksimaalselt 3,5 cm) (vt lõik 4.2).

Vijoice'i tablettidest tuleb suspensioon valmistada järgmiselt.

- Pange Vijoice'i tablett (tabletid) tassi, mis sisaldab ligikaudu 40 ml vett, ja laske enne purustamist ligikaudu 5 minutit seista. Valmistage suspensioon üksnes veega.
- Purustage tablett (tabletid) lusikaga ja segage, kuni moodustub suspensioon.
- Kohe pärast valmistamist tõmmake suspensioon tassist süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu.
- Pärast suspensiooni manustamist toitmissondi kaudu lisage samasse tassi ligikaudu 40 ml vett. Segage vedelikku sama lusikaga ja suspendeerige uuesti allesjäänud osakesed. Tõmmake tassi sisu samasse süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu. Kui osakesi jääb alles, korrake seda etappi.
- Kui suspensiooni ei manustata 60 minuti jooksul pärast valmistamist, tuleb see hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kotike sisaldab 50 mg alpelisiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses (graanulid).

Valge kuni peaaegu valge vabalt voolava pulbri ja graanulite segu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vijoice on näidustatud *PIK3CA*-ga seotud liigkasvusektri raskete või eluohtlike sümptomite raviks täiskasvanutel ja vähemalt 2-aastastel lastel, kes vajavad süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vijoice'iga peab alustama *PIK3CA*-ga seotud liigkasvusektri (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus täiskasvanud patsientidel on 250 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb katkestada, kui raviarsti hinnangul on tekkinud haiguse progresseerumine, PROS-i sümptomite süvenemine või vastuvõetamatu toksilisus.

Lapsed (2-...<18-aastased)

Soovitav algannus on lastel 50 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb katkestada, kui raviarsti hinnangul on tekkinud haiguse progresseerumine, PROS-i sümptomite süvenemine või vastuvõetamatu toksilisus.

Vähemalt 6-aastastel lastel tuleb kaaluda annuse suurendamist 125 mg-ni üks kord ööpäevas, et saavutada optimaalne ravivastus (kliiniline/radioloogiline) pärast 24-nädalast ravi annusega 50 mg üks kord ööpäevas. Kui laps saab 18-aastaseks, tuleb kaaluda annuse järkjärgulist suurendamist kuni 250 mg-ni. Soovitavad annuse suurendamised vanuserühmade kaupa on loetletud tabelis 1.

Tabel 1 Soovitatavad annused lastele (2-...< 18-aastased)

Patsiendi vanus (aastates)	Algannus	Annuse suurendamine
2...< 6	50 mg üks kord ööpäevas	Ei kohaldata
6...< 18	50 mg üks kord ööpäevas	125 mg üks kord ööpäevas

Ravimvormi 50 mg graanulid kotikeses tohib kasutada ainult 50 mg annuse saamiseks. Täiskasvanud patsientidel tohib ravimvormi 50 mg graanulid kotikeses kasutada ainult annuse vähendamise korral (vt tabel 2). 125 mg, 200 mg või 250 mg annuse saamiseks ei tohi kombineerida mitut 50 mg graanulitega kotikest.

Vahelejäädud annus

Kui annus unustatakse võtta, võib selle võtta kohe pärast sööki 9 tunni jooksul pärast tavalist manustamisaega. Kui möödunud on üle 9 tunni, tuleb jätta selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval tuleb annus võtta tavalisel ajal.

Oksendamine

Kui patsient oksendab pärast annuse võtmist, ei tohi ta sel päeval lisaannust võtta, vaid peab jätkama tavapärase annustamisskeemi järgmisel päeval tavalisel ajal.

Annuse muutmine

Raskete või talumatute kõrvaltoimete korral võib olla vaja Vijoice'i annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada ja/või lõpetada.

Vijoice'i annuse vähendamise soovitusel kõrvaltoimete korral täiskasvanutel ja lastel on loetletud tabelis 2.

Tabel 2 Vijoice'i annuse vähendamise soovitusel kõrvaltoimete korral täiskasvanutel ja lastel

Tegevus	Vijoice'i annus enne annuse vähendamist	Vähendatud Vijoice'i annus
Täiskasvanud patsiendid		
Esimene annuse vähendamine	250 mg üks kord ööpäevas	125 mg üks kord ööpäevas
Teine annuse vähendamine	125 mg üks kord ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas
Lapsed		
Annuse vähendamine	125 mg üks kord ööpäevas	50 mg üks kord ööpäevas
	50 mg üks kord ööpäevas	Ei kohaldata

Vijoice'i kasutamine tuleb lõpetada täiskasvanutel või lastel, kes ei talu ööpäevast annust 50 mg.

Tabelites 3...6 on kokku võetud soovitusel Vijoice'i annuse vähendamise, ravi katkestamise või lõpetamise kohta spetsiifiliste kõrvaltoimete korral. Tegevuskava iga patsiendi puhul lähtub raviarsti kliinilisest otsusest, mis vajadusel hõlmab laboratoorsete väärtuste kinnitamist ning põhineb individuaalsel kasu ja riski suhte hinnangul.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia ravikogemusega arsti konsultatsiooni tuleb kaaluda ja soovitada patsientidele, kellel on diabeedieelne seisund või paastuglükoosi väärtus (*fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl või 13,9 mmol/l, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat.

Diabeedipatsientide puhul tuleb alati kaaluda konsulteerimist diabeedispetsialisti või hüperglükeemia ravikogemusega arstiga.

Tabel 3 Annuse muutmine ja tegevuskava hüperglükeemia korral

FG väärtus ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
Annuse muutmise otsus tuleb langetada ainult paastuglükooosi (plasma/vere) väärtuse põhjal.	
1. raskusaste > ULN*...160 mg/dl või > ULN...8,9 mmol/l	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi. ²
2. raskusaste > 160...250 mg/dl või > 8,9...13,9 mmol/l	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi. ² Täiskasvanud patsiendid - Kui FG ei vähene sobiva suukaudse diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, vähendada Vijoice'i annust 1 annuseastme võrra ning järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi. Lapsed - Kui FG ei vähene sobiva suukaudse diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, katkestada ravi Vijoice'iga kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel jätkata ravi Vijoice'i annusega 50 mg ning järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi.
3. raskusaste > 250...500 mg/dl või > 13,9...27,8 mmol/l	Katkestada ravi Vijoice'iga. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi ² ning kaaluda olenevalt kliinilisest näidustusest täiendavate diabeediravimite, näiteks insuliini ³ kasutamist 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni. Manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi (nt elektrolüütide tasakaalu häirete / ketoatsidoosi / hüperosmolaarsete häirete korral). Täiskasvanud patsiendid - Kui FG väheneb sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, alustada uuesti Vijoice'i kasutamist ühe astme võrra väiksema annusega. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. Lapsed - Kui FG väheneb sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, alustada uuesti Vijoice'i annusega 50 mg. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga, et teha kindlaks, kas ravi Vijoice'iga tuleks jätkata või alaliselt lõpetada. - Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤ 160 mg/dl või 8,9 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema hüperglükeemia korral kaaluda ravi Vijoice'iga püsivat lõpetamist.

4. raskusaste > 500 mg/dl või > 27,8 mmol/l	Katkestada ravi Vijoice'iga. Alustada või tõhustada sobivat diabeediravi^{2,3} (manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi [nt elektrolüütide tasakaalu häirete / ketoatsidoosi / hüperosmolaarsete häirete korral]) ja kontrollida FG uuesti 24 tunni jooksul olenevalt kliinilisest vajadusest. - Kui FG väheneb väärtusteni ≤ 500 mg/dl või $\leq 27,8$ mmol/l, siis järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi 3. raskusastme puhul. - Kui leiab kinnitust FG sisaldus > 500 mg/dl või > 27,8 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga.
*ULN: normi ülempiir (<i>upper limit of normal</i>) ¹ Paastuglukoosi (FG) sisaldus näitab hüperglükeemia raskusastet CTCAE versiooni 4.03 CTCAE järgi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid. ² Alustada ravi sobivate diabeedivastaste ravimitega, nagu metformiin ≥ 10-aastastel patsientidel või SGLT2 inhibiitorid või insuliini vabanemise stimulaatorid (nt tiasolidiindioonid või dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid) täiskasvanud patsientidel ning üle vaadata vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes sisalduvad annustamis- ja annuse tiitrimissoovitused koos kohalike diabeediravi juhistega. ³ Nagu eriloaga kasutamise programmis soovitatud, võib insuliini kasutada 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni. Samas ei pruugi see olla vajalik enamiku alpelisiibist tingitud hüperglükeemia juhtude puhul, arvestades alpelisiibi lühikest poolväärtusaega ning eeldust, et veresuhkrusisaldus normaliseerub pärast Vijoice'iga ravi katkestamist.	

Lööve

Vijoice'iga ravi alustamise ajal võib kaaluda suukaudsete antihistamiinide profülaktilist manustamist. Lisaks on antihistamiinide manustamine soovitatav lööbe sümptomite raviks.

Esimeste lööbenähtude ilmnemisel tuleb alustada toopilist kortikosteroidravi ning mõõduka kuni raske lööbe korral kaaluda süsteemsete kortikosteroidide kasutamist. Lööbe raskusastme põhjal võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 4. Kui diagnoosiks on raske nahareaktsioon, tuleb Vijoice'i kasutamine alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

Tabel 4 Annuse muutmine ja tegevuskava lööbe korral

Raskusaste ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel ²
Kõik raskusastmed	Alati tuleb kaaluda konsulteerimist dermatoloogiga.
1. raskusaste (ägedad nahanähud haaravad < 10% kehapinnast (BSA-st*))	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada toopilist kortikosteroidravi. Kaaluda suukaudse antihistamiinravi lisamist sümptomite ohjamiseks. Kui lööve ei taandu sobiva raviga 28 päeva jooksul, lisada väikses annuses süsteemne kortikosteroid.
2. raskusaste (ägedad nahanähud haaravad 10...30% BSA-st)	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada toopilist kortikosteroidravi ja suukaudset antihistamiinravi. Kaaluda väikeses annuses süsteemset kortikosteroidravi. Kui lööve taandub 1. raskusastmeni või alla selle 10 päeva jooksul, võib süsteemse kortikosteroidravi katkestada.

3. raskusaste (nt ravile allumatu raskekujuline lööve) (ägedad nahanähud haaravad > 30% BSA-st)	Katkestada ravi Vijoice'iga ja tõhustada toopilist/süsteemset kortikosteroidravi ning suukaudset antihistamiinravi. Täiskasvanud patsiendid - Kui lööve on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti ravi Vijoice'iga, vähendades annust ühe astme võrra. Lapsed - Kui lööve on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti ravi Vijoice'iga annuses 50 mg, jätkates samal ajal suukaudset antihistamiinravi, või lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga, kui - lööbe tekkimise ajal võeti antihistamiini ja nende annust ei saa suurendada; - lööve kordub 3. raskusastmel või raskema korral.
4. raskusaste (nt rasked bulloossed, villilised või eksfoliatiivsed nahahaigused) (ulatuslik superinfektsioon, mis haarab mis tahes protsendi BSA-st ja mille puhul on näidustatud intravenoosne antibiootikumravi; eluohtlikud tagajärjed)	Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga.
*BSA (<i>body surface area</i>): kehapindala. ¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² Enne lööbe tekkimist manustatud antihistamiinid võivad vähendada lööbe esinemissagedust ja raskust.	

Kõhulahtisus või koliit

Laste puhul tuleb kaaluda konsultatsiooni seedetrakti haiguste ravis kogenud arstiga.

Tabel 5 Annuse muutmine ja tegevuskava kõhulahtisuse või koliidi korral

Raskusaste¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
1. raskusaste	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi.
2. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel jätkata Vijoice'i manustamist samas annuses. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. Täiskasvanud patsiendid² - Korduva 2. raskusastme või raskema seisundi korral katkestada ravi Vijoice'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed² - Korduva 2. raskusastme või raskema seisundi korral katkestada ravi Vijoice'iga, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, seejärel alustada uuesti Vijoice'i manustamist annuses 50 mg.
3. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. Täiskasvanud patsiendid^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada Vijoice'i manustamist uuesti annuses 50 mg või lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema seisundi korral kaaluda Vijoice'iga ravi alalist lõpetamist.
4. raskusaste	Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. ³
¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² 2. ja 3. raskusastmega koliidi korral kaaluda täiendavat ravi, näiteks steroide. ³ 3. ja 4. raskusastmega kõhulahtisuse korral tuleb kasutada standardravi, sh jälgida elektrolüütide sisaldust, manustada oksendamise ja kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ja/või vedelikravi ja elektrolüütide preparaate kliinilise näidustuse järgi.	

Tabel 6 Annuse muutmine ja tegevuskava muude kõrvaltoimete korral (välja arvatud hüperglükeemia, lööve ja kõhulahtisus või koliit)

Raskusaste ¹	Soovitus täiskasvanutel ja lastel
1. või 2. raskusaste	Vijoice'i annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida kliinilise vajaduse järgi. ^{2,3,4,5}
3. raskusaste	Katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Täiskasvanud patsiendid^{2,3} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada uuesti Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksema annusega. Lapsed^{4,5} - Kui seisund on paranenud 1. raskusastmeni või alla selle, alustada Vijoice'i manustamist uuesti annuses 50 mg või lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga. - Korduva 3. raskusastme või raskema kõrvaltoime korral kaaluda Vijoice'iga ravi püsivat lõpetamist. - Kaaluda konsultatsiooni kvalifitseeritud arstiga, kellel on spetsiifilised kogemused kõnealuse kõrvaltoime valdkonnas.
4. raskusaste	Lõpetada alaliselt ravi Vijoice'iga.
¹ Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi. ² 2. raskusastme üldbilirubiini suurenemise korral katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Taastumisel ≤ 14 päeva jooksul taas alustada manustamist samas annuses. Taastumisel, mis kestab üle 14 päeva, taas alustada Vijoice'i manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses. ³ 2. ja 3. raskusastme pankreatiidi korral täiskasvanud patsientidel katkestada Vijoice'i manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, ja taas alustada ravi ühe astme võrra väiksema annusega. Lubatud on ainult üks annuse vähendamine. Kui kõrvaltoime kordub, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada. ⁴ 2. raskusastme üldbilirubiini suurenemise korral katkestada Vijoice'i annustamine kuni paranemiseni 1. raskusastmeni või alla selle. Taastumisel ≤ 14 päeva jooksul taas alustada manustamist samas annuses. Taastumisel > 14 päeva jooksul taas alustada Vijoice'i manustamist annuses 50 mg (patsientidel, kes saavad 125 mg või 50 mg annuseid) ⁵ 2. ja 3. raskusastme pankreatiidi korral lastel katkestada Vijoice'i manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. raskusastmeni või alla selle, ja taas alustada Vijoice'i manustamist annuses 50 mg. Kui kõrvaltoime kordub, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada.	

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annustamisskeemi muuta (vt lõik 5.2). Selle vanuserühma puhul peab olema ettevaatlik, kuna kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooniga või maksafunktsiooni häirega täiskasvanud osalejatel läbi viidud maksakahjustuse uuringu põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Childi-Pugh' klass A, B või C) vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Täiskasvanud vähihaigete ning PROS-iga täiskasvanud patsientide ja laste populatsiooni farmakokineetilise (FK) analüüsi põhjal ei ole kerge (eGFR 60...< 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60...< 90 ml/min) või mõõduka (eGFR 30...< 60 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustuse korral peab olema ettevaatlik, sest antud patsientide rühmas puudub alpelisiibi kasutamise kogemus.

Lapsed

Vijoice'i ohutus ja tõhusus lastel vanuses < 2 aastat ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vijoice on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Seda tuleb võtta kohe pärast sööki iga päev ligikaudu samal ajal (vt lõik 5.2).

Graanuleid võib valada otse keelele või segada vee, piima, õunamahla, jogurti või õunakastmega (õunapüreega) (vt lõik 6.6).

Iga kotike on mõeldud kasutamiseks üks kord. Annuse ettevalmistamiseks ei tohi kasutada kotikeses olevate graanulite osalist kogust.

Kahjustatud sulguriga kotikest ei tohi kasutada.

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama, võib Vijoice'i manustada toitmissondi kaudu. Graanuleid tuleb manustada 8...12 Fr läbimõõduga silikoonist või polüuretaanist nasogastraalsondi kaudu või 12...24 Fr läbimõõduga silikoonist maossondi kaudu (vt lõik 6.6).

Ettenähtud annuse 125 mg või 250 mg saamiseks ei tohi kombineerida Vijoice'i graanuleid kotikeses ja Vijoice'i õhukese polümeerikattega tablette. Nende suuremate annuste saamiseks tuleb patsientidele manustada õhukese polümeerikattega tablette. Palun lugege Vijoice'i õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon)

Vijoice'iga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas anafülaktilist reaktsiooni, anafülaktilist šokki ja angioödeemi), mille ilminguteks on muu hulgas hingeldus, õhetus, lööve, palavik või tahhükardia (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekivad rasked ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti alustada. Kohe tuleb alustada sobivat ravi.

Naha rasked kõrvaltoimed

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud naha raskeid kõrvaltoimeid (SCAR), sh Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformset erüteemi (*erythema multiforme*, EM), toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS); neid võib esineda ka Vijoice'iga ravitud patsientidel.

Ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on anamneesis naha rasked kõrvaltoimed.

Patsiente tuleb teavitada naha raskete kõrvaltoimete nähtudest ja sümptomitest (nt palaviku prodroom, gripitaolised sümptomid, limaskestakahjustused või progresseeruv nahalööve). Naha raskete kõrvaltoimete nähtude või sümptomite esinemise korral tuleb ravi Vijoice'iga katkestada, kuni reaktsiooni tekkepõhjus on kindlaks tehtud. Soovitav on dermatoloogi konsultatsioon.

Kui kinnitust leiab naha raske kõrvaltoime, tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada. Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid nahareaktsioone, ei tohi ravi Vijoice'iga uuesti alustada. Kui raske nahareaktsioon ei leia kinnitust, võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse muutmine, paiksete või süsteemsete kortikosteroidide või suukaudse antihistamiini manustamine, nagu on kirjeldatud tabelis 4 (vt lõik 4.2).

Hüperglükeemia

Vijoice'iga ravitud patsientidel on täheldatud mõnel juhul hüperglükeemilise hüperosmolaarse mitteketootilise sündroomiga (*hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) seotud raske hüperglükeemia teket (vt lõik 4.8). Alpelisiibiga ravitud onkoloogilistel patsientidel on esinenud surmaga lõppenud ketoatsidoosi juhtumeid.

Alpelisiibiga ravitud onkoloogiliste patsientide puhul on leitud, et hüperglükeemia riskiteguriteks on algtaseme diabeet ja eeldiabeedi seisund, algtaseme KMI ≥ 30 ja algtaseme vanus ≥ 75 aastat.

Kuna hüperglükeemia võib ravi alustamise järel tekkida kiiresti, on soovitatav veresuhkrusisaldust ise sageli jälgida esimese 4 nädala ja eriti esimese 2 nädala jooksul kliinilise vajaduse järgi. Tabelis 7 on toodud spetsiaalne skeem paastuglühkoosi sisalduse jälgimiseks.

Kõiki patsiente tuleb nõustada eluviisi muutmise suhtes, mis võib vähendada hüperglükeemia teket (nt toitumispiirangud ja füüsiline aktiivsus).

Tabel 7 Paastuglühkoosi (FG) sisalduse jälgimise skeem

	Soovitav FG* ja HbA1c sisalduse jälgimise skeem kõigil Vioice'iga ravi saavatel patsientidel	Soovitav FG ja HbA1c sisalduse jälgimise skeem Vioice'iga ravi saavatel diabeediga, diabeedieelses seisundis patsientidel või patsientidel, kelle KMI ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat
Sõelumise ajal, enne Vioice'iga ravi alustamist	Määrata FG ja HbA1c sisaldus ning tagada optimaalne veresuhkrusisaldus (vt tabel 3).	
Pärast Vioice'iga ravi alustamist	Jälgida patsiendil / jälgida endal FG-d vähemalt kord nädalas esimese 2 nädala jooksul, seejärel vähemalt kord iga 4 nädala järel ja kliinilise näidustuse kohaselt tervishoiutöötaja juhiste kohaselt. ¹	Jälgida patsiendil / jälgida endal FG-d sagedamini vähemalt kahe nädala jooksul. Seejärel jätkata paastuglühkoosi sisalduse jälgimist tervishoiutöötaja juhiste kohaselt ¹ nii sageli kui vajalik, et hoida hüperglükeemiat kontrolli all.
	HbA1c sisaldust tuleb kliinilise näidustuse kohaselt määrata iga 3 kuu järel.	
Kui hüperglükeemia tekib pärast Vioice'iga ravi alustamist	Jälgida regulaarselt paastuglühkoosi sisaldust kohalike ravijuhendite järgi ja vähemalt kuni paastuglühkoosi sisalduse normaliseerumiseni	
	Diabeediravi ajal jätkata paastuglühkoosi sisalduse jälgimist vähemalt üks kord nädalas 8 nädala jooksul, millele järgneb jälgimine iga 2 nädala järel, ning jälgida paastuglühkoosi sisaldust hüperglükeemia ravis kogenud tervishoiutöötaja juhiste kohaselt.	

*FG: paastuglühkoos

¹ Kogu glühkoosisisalduse jälgimine peab toimuma arsti äranägemisel kliinilise näidustuse kohaselt.

Patsiente tuleb teavitada hüperglükeemia nähtudest ja sümptomitest (nt ülemäärane janu, tavalisest sagedasem urineerimine või suurem uriinikogus, söögiisu suurenemine koos kehakaalu langusega).

Vijoice'i ohutus 1. tüüpi ja ravimata 2. tüüpi diabeediga patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Suhkurtõve anamneesiga patsiendid võivad vajada tõhustatud diabeediravi ja neid tuleb hoolega jälgida.

Hüperglükeemia raskuse põhjal võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud pneumoniidi, sealhulgas pneumoniidi / ägeda interstitsiaalse kopsuhaiguse raskeid juhte ning neid võib esineda Vijoice'iga ravitud patsientidel. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe igasugustest uutest või süvenevatest respiratoorsetest sümptomitest. Uute või süvenevate respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel kahtlustatakse pneumoniidi teket, tuleb ravi Vijoice'iga kohe lõpetada ja uurida patsienti pneumoniidi suhtes. Mitteinfektsioosse pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised respiratoorsed nähud ja sümptomid, nagu hüpoksia, köha, hingeldus või radioloogilisel uuringul interstitsiaalsed infiltraadid, ning kellel on sobivate uuringutega välistatud infektsioossed, neoplastilised ja muud põhjused. Kõigil kinnitatud pneumoniidi diagnoosiga patsientidel tuleb ravi Vijoice'iga alaliselt lõpetada.

Kõhulahtisus või koliit

Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on teatatud raskest kõhulahtisusest ja selle kliinilistest tagajärgedest, nagu dehüdratsioon ja äge neerukahjustus, ning neid võib esineda Vijoice'iga ravitud patsientidel.

Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja koliidi teiste sümptomite suhtes, nagu kõhuvalu ja lima või veri väljaheites. Kõhulahtisuse või koliidi raskuse põhjal võib vajalikuks osutuda Vijoice'i annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 5 (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb nõustada, et nad alustaksid kõhulahtisuse vastase raviga, suurendaksid suukaudsete vedelike tarbimist ja teavitaksid oma arsti, kui kõhulahtisus või teised koliidi sümptomid tekivad ravi ajal Vijoice'iga. Koliidiga patsiendid võivad vajada täiendavat ravi, näiteks enteerse toimega ja/või süsteemseid steroide.

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni ravi ajal alpelisiibiga ja vähemalt üks nädal pärast alpelisiibiga ravi lõpetamist. Kuna hetkel ei ole teada, kas alpelisiib võib vähendada süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, peavad neid kasutama naised kasutama ka barjääri meetodit (vt lõik 4.6).

Meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartnerid on rasedad, võivad olla rasedad või võivad rasestuda, peavad ravi ajal alpelisiibiga ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi (vt lõik 4.6).

Lapsed

Vijoice'i pikaajaline toime PROS-i diagnoosiga 2-...< 18-aastaste laste kasvule ja arengule ei ole teada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mille toimet võib suurendada alpelisiibi plasmakontsentratsioon

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitorid

In vitro on alpelisiib BCRP substraat. BCRP osaleb alpelisiibi hepatobiliaarsel väljutamisel ja intestinaalses sekretsioonis, seetõttu võib eliminatsiooni käigus toimuv BCRP inhibeerimine maksas ja sooles viia alpelisiibi süsteemse saadavuse suurenemiseni. Seetõttu on soovitatav ettevaatus ja jälgimine toksilisuse suhtes samaaegse ravi korral BCRP inhibiitoritega (nt tsüklosporiin).

Ravimid, mille toimet võib vähendada alpelisiibi plasmakontsentratsioon

Happesust vähendavad ained

H₂-retseptorite antagonistid ranitidiini manustamisel koos onkoloogilistele patsientidele soovitatava 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega vähenevad alpelisiibi biosaadavus ja üldine ekspositsioon vähesel määral. Vähesed rasva ja kalorisaldusega (*low fat low calorie*, LFLC) toidud põhjustavad ranitidiini toimet AUC_{inf} keskmiselt 21% ja C_{max} 36%. Toidu puudumisel oli toime rohkem väljendunud, kus ranitidiini toimet vähenes AUC_{inf} 30% ja C_{max} 51% võrreldes tühja kõhu seisundiga ilma ranitidiini samaaegse manustamiseta. Populatsiooni FK analüüs ei näidanud happesust vähendavate ainete, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite, H₂-retseptori antagonistide ja antatsiidide samaaegse manustamise olulist mõju alpelisiibi farmakokineetikale. Seetõttu võib alpelisiibi manustada koos happesust vähendavate ainetega, tingimusel, et alpelisiibi võetakse kohe pärast söömist (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad

600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamisel üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes manustamine koos 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega 8. päeval, vähenes tervetel täiskasvanutel (n = 25) alpelisiibi C_{max} 38% ja AUC 57%. 600 mg rifampitsiini manustamisel üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul koos 300 mg alpelisiibiga üks kord ööpäevas alates 8. kuni 15. päevani vähenes alpelisiibi C_{max} 59% ja AUC 74%.

Manustades koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga väheneb alpelisiibi AUC, mis võib vähendada alpelisiibi efektiivsust. Tuleb vältida alpelisiibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*]) ja kaaluda alternatiivseid samaaegselt võetavaid ravimeid, millel puudub või on minimaalne potentsiaal indutseerida CYP3A4.

Ravimid, mille plasmakontsentratsioon võib alpelisiibi toimet muutada

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Alpelisiibi manustamisel koos CYP3A4 substraatidega (nt everoliimus, midasolaam), CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid), CYP2C9 substraatidega (nt varfariin), CYP2C19 substraatidega (nt omeprasool) ei ole vaja annust kohandada. Alpelisiibi manustamisel koos CYP2B6 substraatidega (nt bupropioon) ei täheldatud olulisi muutusi ekspositsioonis, kuid piiratud andmete tõttu peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Ravimite koostoimete uuringus kinnitas alpelisiibi manustamine koos tundliku CYP3A4 substraadi everoliimusega, et alpelisiibi ja CYP3A4 substraatide vahel kliiniliselt olulisi FK koostoimeid ei esine (AUC vähenemine 11,2%). Alpelisiibi annuste 250...300 mg puhul ei täheldatud everoliimuse ekspositsiooni muutust.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi manustamine koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsiooni AUC_{inf}-i ja C_{max}-i puhul vastavalt 34% ja 19% võrreldes ainult S-varfariini manustamisega, mis näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ained, mis on transporterite substraadid

In vitro hindamised näitasid, et alpelisiib (ja/või selle metaboliit BZG791) võib inhibeerida OAT3 ravimitransportereid ja seedekulgla BCRP-d ja P-gp-d. Alpelisiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos selliste transporterite suhtes tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, sest alpelisiib võib suurendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Alpelisiibi ja hormonaalsete kontratseptiivide vahelisi koostoimeid hindavaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel tervetel vabatahtlikel ja vähipatsientidel (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna hetkel ei ole teada, kas alpelisiib võib vähendada süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, peavad neid kasutavad naised kasutama ka barjääri meetodit.

Meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartnerid on rasedad, võivad olla rasedad või võivad rasestuda, peavad ravi ajal Vijoice'iga ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist kasutama seksuaalvahekorra ajal kondoomi.

Rasedus

Alpelisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Alpelisiibi toimemehhanism viitab aga kaasasündinud väärarendite riskile. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Vijoice'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi alpelisiibiga.

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne Vijoice'iga ravi alustamist välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ei ole teada, kas alpelisiib eritub inimese rinnapiimaga.

Tõsiste kõrvaltoimete tekkeohu tõttu rinnapiima saaval imikul ei ole soovitatav ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast Vijoice'i viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed alpelisiibi toime kohta fertiilsusele. Korduvtoksilisuse ja fertiilsuse loomkatsete põhjal võib alpelisiib kahjustada meeste ja rasestumisvõimeliste naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vijoice mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Onkoloogilistel alpelisiibiga ravitud täiskasvanud patsientidel on esinenud väsimust ja nägemise ähmastumist ning seda võib esineda ka Vijoice'iga ravitud patsientidel. Patsiente tuleb teavitada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud, kui neil esineb ravi ajal väsimust või ähmast nägemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Retrospektiivsetesse haigusloo ülevaateuuringutesse kaasatud täiskasvanud patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) hüperglükeemia (27,8%), kõhulahtisus (27,8%), peavalu (22,2%), stomatiit (16,7%), alopeetsia (16,7%), dermatiit (16,7%), kuiv nahk (16,7%) ja iiveldus (11,1%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed olid vere fosfaadisalduse vähenemine (11,1%), dehüdratsioon (5,6%), vere kreatiniinisalduse suurenemine (5,6%) ja glükoosisalduse suurenemine (5,6%). Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid dehüdratsioon (5,6%) ja hüperglükeemia (5,6%). Kõrvaltoimena esinenud alopeetsia (kõik raskusastmed) viis annuse vähendamiseni (5,6%). Annustamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (5,6%), iiveldus (5,6%), limaskesta kuivus (5,6%) ja peavalu (5,6%).

Retrospektiivsetesse haigusloo ülevaateuuringutesse kaasatud lastel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) stomatiit (23,1%) ja kõhulahtisus (12,8%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimetest ei teatatud. Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (2,6%) ja dehüdratsioon (2,6%). Annustamise katkestamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid oksendamine (2,6%) ja dehüdratsioon (2,6%).

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) kõhuvalu (33,7%), peavalu (30,3%), kõhulahtisus (28,1%) ja oksendamine (24,7%). 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed olid lipaasisalduse suurenemine (3,4%), isupuudus (1,1%) ja kõhulahtisus (1,1%). Tõsised kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid kõhulahtisus (1,1%), peavalu (1,1%) ja lööve (1,1%). Kõrvaltoime tõttu tuli annustamine katkestada 9,0%-l patsientidest. Kõige sagedamad annustamise katkestamist nõudvad kõrvaltoimed olid oksendamine (2,2%), lööve (2,2%) ja kõhulahtisus (2,2%). Ravi alalise lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid alopeetsia (2,2%) ja isupuudus (1,1%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimete loetelu põhineb retrospektiivsete haiguslugude ülevaate uuringute andmetel, mis viidi läbi 18 täiskasvanul ja 39 lapsel. Neid patsiente raviti alpelisiibiga eriloaga kasutamise programmi raames, milles algannus oli täiskasvanud patsientidel 250 mg ja lastel 50 mg. Ravi kestuse mediaan oli 42 kuud (vahemik: 3,4...74,8 kuud). Kõrvaltoimete loetelu põhineb ka II faasi kliinilise sekkumisuuringu andmetel, milles osales 89 last (sealhulgas 82 patsienti vanuses 6...< 18 aastat ja 7 patsienti vanuses 2...< 6 aastat), keda raviti alpelisiibiga algannuses 50 mg ligikaudu 30 kuu jooksul. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, kõige sagedamini esinev kõrvaltoime esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb igale kõrvaltoimele vastav sageduskategooria järgmisel kokkuleppel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 8 Vijoice'i saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	EPIK-P1 ja EPIK-P3* retrospektiivse perioodi koondandmed		EPIK-P2 ¹	Kõrgeim sageduskategooria täiskasvanutel ja lastel
	Täiskasvanud patsiendid N = 18	Lapsed N = 39	Lapsed N = 89	
	Kõik raskusastmed n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	Kõik raskusastmed n (%)	
Immuunsüsteemi häired				
Ülitundlikkus [#]	–	–	–	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired				
Hüperglükeemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Väga sage
Vähenenud söögiisu	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Väga sage
Dehüdratsioon	1 (5,6)	1 (2,6)	–	Sage
Närvisüsteemi häired				
Peavalu	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Väga sage
Seedetrakti häired				
Kõhulahtisus	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Väga sage
Oksendamine	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Väga sage
Stomatiit	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Väga sage
Iiveldus	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Väga sage
Kõhuvalu	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
Lööve ³	–	–	10 (11,2)	Väga sage
Dermatiit ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Väga sage
Nahakuivus	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Väga sage
Alopeetsia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Väga sage
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Sage
Sügelus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
Limaskestade kuivus ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Sage
Uuringud ⁷				
Vere fosfaadisalduse vähenemine	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Väga sage
Vere kaltsiumisalduse vähenemine ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Väga sage
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Väga sage
Glükosüülitud hemoglobiini sisalduse suurenemine ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Väga sage
Glükoosisalduse suurenemine	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Väga sage
Lipaasisalduse suurenemine ¹⁰	–	–	22 (24,7)	Väga sage
Raskusaste CTCAE versiooni 4.03 kohaselt.				
¹ EPIK-P2 andmed viitavad raviperioodile alpelisiibiga, mis hõlmab lapsi, kes said vähemalt ühe alpelisiibi annuse, sealhulgas patsiente, kes läksid platseebolt üle alpelisiibile pärast 16-nädalast platseebokontrolliga perioodi.				
² Hüperglükeemia: sh hüperglükeemia, glükosüülitud hemoglobiini sisalduse suurenemine ja veresuhkrusisalduse suurenemine.				
³ Lööve: sh lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulo-papulosoosne lööve ja papuloosne lööve. EPIK-P2 uuringus teatati lööbest 13,8%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibiga mittesoovitavas annuses 125 mg.				
⁴ Dermatiit: sh dermatiit, ravimlööve ja ekseem.				
⁵ Akne: sh akne ja akneformne dermatiit.				
⁶ Limaskestade kuivus: sh suukuivus ja vulvovaginaalne kuivus.				
⁷ Laboratoorsete terminite sagedus kajastab patsientide osakaalu, kellel esinesid halvimad laboratoorsed näitajad pärast algväärtust.				
⁸ Selle parameetri jaoks kasutati kaltsiumi suhtes korrigeeritud väärtusi.				
⁹ CTCAE raskusastmed puuduvad.				
¹⁰ EPIK-P2 uuringus teatati lipaasisalduse suurenemisest 23,8%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibiga mittesoovitavas annuses 125 mg.				
* EPIK-P3 uuringus jätkati 40 patsiendi ravi alpelisiibiga prospektiivsel perioodil. EPIK-P3 prospektiivse perioodi 3-aastase analüüsi täiendavad ohutusandmed, mille puhul ravimi manustamise täiendav mediaankestus oli 39,1 kuud (vahemik: 17...42 kuud), ei näidanud täiendavaid kõrvaltoimeid ega kliiniliselt olulisi laboratoorseid kõrvalekaldeid.				
# Arvesse võeti EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 ohutuspopulatsiooni väliselt teatatud kõrvaltoimeid. Sageduskategooria hinnati EPIK-P2 uuringu põhjal ravimi omaduste kokkuvõtte 2009. aasta suunise lõigu 4.8, <i>Spontaanselt teatatud kõrvaltoimed</i> kohaselt				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed

Retrospektiivsetesse haigusloo vaatlusuuringutesse kaasatud patsientidel, kellel esines vähemalt üks kõhulahtisuse juhtum (10/57), oli mediaanaeg mis tahes raskusastme kõhulahtisuse tekkeni 61,3 nädalat (vahemik: 3,3...123,1 nädalat) ja 12,4 nädalat (vahemik: 2,4...133,4 nädalat) vastavalt täiskasvanutel ja lastel. 2. raskusastme kõhulahtisusest (maksimaalne raskusaste) teatati 2,6%-l lastest. Kõhulahtisusvastaseid ravimeid kasutati sümptomite leevendamiseks 11,1%-l täiskasvanud patsientidest (vt lõik 4.2).

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel, kellel esines vähemalt üks kõhulahtisuse juhtum (25/89), oli mis tahes raskusastme kõhulahtisuse tekkimise mediaanaeg 14,1 nädalat (vahemik: 0,1...71,1 nädalat). 2. ja 3. raskusastme kõhulahtisusest teatati vastavalt 3,4%-l ja 1,1%-l patsientidest. Maksimaalne raskusaste oli 3. raskusaste. Kõhulahtisusvastaseid ravimeid kasutati sümptomite leevendamiseks 13,5%-l lastest (vt lõik 4.2).

Alopeetsia

Retrospektiivsetesse haigusloo vaatlusuuringutesse kaasatud täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt üks alopeetsia juhtum (3/18), oli mediaanaeg mis tahes raskusastme alopeetsia tekkeni 31,6 nädalat (vahemik: 13,0...34,0 nädalat). 36,3%-l II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud täiskasvanud patsientidest, keda raviti alpelisiibi mittesoovitava annusega 125 mg, teatati alopeetsiast.

II faasi kliinilisse sekkumisuuringusse kaasatud lastel, kellel esines vähemalt üks alopeetsia juhtum (11/89), oli mis tahes raskusastme alopeetsia tekkimise mediaanaeg 40,4 nädalat (vahemik: 3,6...110,6 nädalat).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisega seotud kõrvaltoimed vähipatsientidel on olnud kooskõlas alpelisiibi ohutusprofiiliga ning nendeks on hüperglükeemia, iiveldus, astenia ja lööve.

Ravi

Kõigi üleannustamise juhtude puhul tuleb vajadusel kasutada sümptomaatilist ja üldtoetavat ravi. Viijoice'il teadaolev antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, fosfatidüülinoositol-3-kinaasi (PI3K) inhibiitorid, ATC-kood: L01EM03

Toimemehhanism

Alpelisiib on α -spetsiifilise I klassi fosfatidüülinoositol 3 kinaasi (PI3K α) inhibiitor. Uue funktsiooni teket põhjustavad mutatsioonid PI3K katalüütilist α -alaühikut kodeerivas geenis (*PIK3CA*) viivad PI3K α ja AKT- signaaliülekanne aktivatsiooni, rakulise transformatsiooni ning kasvajate tekkeni *in vitro* ja *in vivo* mudelites.

On leitud, et *PIK3CA* somaatilised aktiveerivad mutatsioonid, mis põhjustavad mosaiikset genotüüpi, kutsuvad esile mitmesugust liigkasvu ja vääramendeid, mis hõlmavad kliiniliselt äratuntavate häirete suurt rühma, tuntud kui PROS.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

EPIK-P1

Vijoice'i hinnati retrospektiivses haigusloos vaatlusuuringus 57-l PROS-iga patsiendil vanuses 2 aastat ja vanemad, kes said Vijoice'i eriloaga kasutamise programmi raames. Uuringusse sobivatel patsientidel esinesid PROS-i kliinilised ilmingud, mida raviarst hindas rasketeks või eluohtlikeks ja ravi vajavateks, ning neil olid dokumenteeritud tõendid *PIK3CA* geeni mutatsiooni kohta.

EPIK-P1 uuringusse kaasati 18 täiskasvanud patsienti, kellele soovitati Vijoice'i annust 250 mg. Uuringus osales ka 39 last (vanuses 2...< 18 aastat), kellest 35 said soovitatava Vijoice'i algannuses 50 mg. Kahekümne viiel protsendil (25,6%) lastest oli vaja uuringu jooksul vähemalt üks kord Vijoice'i annust suurendada.

Uuringusse kaasamise ajal oli patsientide mediaanvanus 14 aastat (vahemikus 2...50 aastat). 19,3% patsientidest olid vanuses 2...< 6 aastat, 21,1% olid vanuses 6...< 12 aastat, 28,1% olid vanuses 12...< 18 aastat ja 31,6% olid vanuses $\geq$ 18 aastat; 57,9% olid naised. Uuringusse kaasatud patsientidest oli 93,0%-l kaasasündinud liigkasv ja 7,0%-l varases lapsepõlves alanud liigkasv. Patsientidel esinesid PROS-i heterogeensed ilmingud, sealhulgas kaasasündinud lipomatoosse liigkasvu vaskulaarsed vääramendid, epidermaalsed neevused ja skolioosi/skeleti/seljaaju vääramengute sündroom (CLOVES; 73,7%), megaloentsefaalia-kapillaaride vääramendi polümikrogüüria (*megalencephaly-capillary malformation polymidrogryia*, MCAP; 14,0%), Klippeli-Trenaunay sündroom (KTS; 8,8%), näo infiltreeriv lipomatoos (*facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), megaloentsefaalia-kapillaaride vääramend (*megalencephaly-capillary malformation*, MCM; 1,8%) ja muud (3,5%). Seitsmel protsendil (7,0%) patsientidest esinesid samal ajal CLOVES-i ja MCAP-i ilmingud.

Vijoice'i ravikuuri mediaankestus oli 18,1 kuud (vahemik: 3,4...49,9 kuud) kõigil patsientidel kokku, 19,2 kuud (vahemik: 8...49,9 kuud) täiskasvanud patsientidel ja 18 kuud (vahemik: 3,4...41,8 kuud) lastel. Seitskümend üheksa protsenti (78,9%) kõigist patsientidest, 83,3% täiskasvanud patsientidest ja 76,9% lastest said Vijoice'i üle 12 kuu.

Uuringu peamine tõhususe tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel 24. nädalal tuvastati radioloogiline vastus sõltumatu keskse radioloogilise hindamise (*independent central radiology review*, ICRR) alusel. Radioloogiline vastus määratleti kui mõõdetavate sihtkahjustuste (1...3 kahjustust) summaarse mahu $\geq$ 20% vähenemine võrreldes algväärtusega, eeldusel, et ükski individuaalne sihtkahjustus ei suurenenud algväärtusest $\geq$ 20%, ükski mitte-sihtkahjustus ei progresseerunud ning uusi kahjustusi ei tekkinud.

Täiendavate tõhususe tulemusnäitajate hulka kuulusid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), mis määratleti kui aeg esimesest dokumenteeritud ravivastusest kuni esimese dokumenteeritud haiguse progresseerumise või mis tahes põhjusel surma kuupäevani.

Tõhususe tulemused täiskasvanutel, lastel ja kõigil patsientidel on esitatud tabelis 9. Esmane analüüs viidi läbi efektiivsuspopulatsiooni alarühmas (N = 37), mis hõlmas 32 patsienti ilma ravivastuse puudumiseta 24. nädalal (kõikide juhtude analüüs).

Tabel 9 Tõhususe tulemuste kokkuvõte uuringus EPIK-P1

Tõhususe parameetrid	Täiskasvanud patsiendid	Lapsed	Kõik patsiendid
Esmane analüüs^{1,2}			
Reageerijate osakaal 24. nädalal, (%) (n/N) 95% usaldusvahemik	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Ravivastuse kestus (DOR)			
Mediaan kuudes (vahemik)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 kuud	40	71	58
% ≥ 12 kuud	20	71	50
NR (<i>not reached</i>): ei saavutatud +: kontrollitud vaatlus ¹ Alguses oli 81%-l patsientidest üks sihtkahjustus, 16%-l kaks sihtkahjustust ja 3%-l kolm sihtkahjustust. ² Määratud ICRR poolt.			

Kaks last vajasisid pärast 24. nädalat haiguse kliinilise progresseerumise tõttu (radioloogiliselt kinnitamata) operatsiooni. Ühelgi patsiendil ei tekkinud uuringus Vioice'i saamise ajal uusi kahjustusi. Uuringu lõpus sai 91,2% kõigist patsientidest (88,9% täiskasvanud patsientidest ja 92,3% lastest) endiselt Vioice'i.

EPIK-P3

EPIK-P3 on II faasi mitmekeskuseline avatud sekkumisuuring (millele eelneb retrospektiivne mittesekkmisperiood) täiskasvanutel ja lastel, kellel esinevad PROS-i rasked või eluohtlikud tüsistused ning keda raviti Vioice'iga ravimi eriloaga kasutamise programmi raames, kes osalesid EPIK-P1 uuringus ja jätkasid ravi alpelisiibiga ka pärast EPIK-P1 lõppu. Tegemist oli peamiselt ohutusuuringuga, milles vaadeldi teatud efektiivsusnäitajaid teiseste tulemusnäitajatenä. Vioice'iga ravi kestuse mediaan oli 6,7 aastat (vahemik: 0,4...9,5 aastat).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Vioice'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta PROS-i ravis vastavalt pediaatrilisele uuringuplaanile (*paediatric investigation plan*, PIP) P/0412/2022 kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimuslik müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alpelisiibi õhukese polümeerikattega tablettide farmakokineetikat on uuritud PROS-iga 2-aastastel ja vanematel patsientidel suukaudse annustamisskeemi korral vahemikus 50...250 mg ööpäevas koos toiduga.

Imendumine

Pärast alpelisiibi suukaudset manustamist koos toiduga oli maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg (T_{max}) 3,0 tundi. Toit mõjutab suurte annuste korral alpelisiibi imendumist ja Vijoice'i tuleb võtta kohe pärast sööki iga päev ligikaudu samal ajal (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Suhteline biosaadavus

Purustatud õhukese polümeerikattega tableti manustamisel suukaudse vees lahustatud suspensioonina ei ole tõestatud bioekvivalentset toimet terve õhukese polümeerikattega tabletiga. Vähipatsientidele soovitatava 300 mg annuse suhtelise biosaadavuse võrdlevas uuringus ilmnes purustatud suspensiooni korral siiski sarnane ekspositsioon nagu tervetel tablettidel (C_{max} -i suhe 1,00; AUC suhe 0,96), mis viitab sellele, et ekspositsioonis ei ole kliiniliselt olulisi erinevusi.

Alpelisiibi 50 mg graanulid on bioekvivalentsed alpelisiibi 50 mg õhukese polümeerikattega tablettidega, kui neid manustatakse täis kõhuga pärast väikese rasva- ja kalorisaldusega (LFLC) einet. See näitab, et alpelisiibi imendumise kiiruses ja ulatuses puudub koos toiduga manustamisel kliiniliselt oluline erinevus nende kahe ravimvormi vahel.

Toidu toime

Toit mõjutab alpelisiibi suurte annuste imendumist. Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel, kellele manustati onkoloogilises ravis soovitatav 300 mg alpelisiibi suukaudne üksikannus, viis suure rasva- ja kalorisaldusega (*high fat high calorie*, HFHC) eine AUC_{inf}-i suurenemiseni 73% ja C_{max} -i suurenemiseni 84% ning LFLC eine AUC_{inf}-i suurenemiseni 77% ja C_{max} -i suurenemiseni 145% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Toidu mõju võimalik põhjus on ravimi suurenenud lahustuvus seedetraktis sapi toimel, mida eritub vastusena toidu söömisele, olenemata eine rasva- või kalorisaldusest.

Pärast alpelisiibi ühekordse 50 mg suukaudse annuse manustamist graanulitena koos LFLC einega ei täheldatud toidu kliiniliselt olulist mõju alpelisiibi farmakokineetikale võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

Jaotumine

Alpelisiib seondub mõõdukalt valkudega vaba fraktsiooniga 10,8% hoolimata kontsentratsioonist. Alpelisiib jaotus võrdselt erütrotsüütide ja plasma vahel keskmise *in vivo* vere/plasma suhtega 1,03. Kuna alpelisiib on inimese väljavoolu transporterite substraat, ei ole inimestel oodata ravimi tungimist läbi hematoentsefaalbarjääri. Alpelisiibi tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala pärast suukaudset manustamist (V_{ss}/F) hinnati populatsiooni FK modelleerimise abil ligikaudu 136 liitritini PROS-iga võrdluspatsiendil (naine, normaalne neerufunktsioon, 61 kg).

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et hüdrolüüsi metaboliidi BZG791 moodustumine keemilise ja ensümaatilise amiidi hüdrolüüsi teel oli põhiline metabolismi rada, millele järgnes CYP3A4 vahendatud hüdroksülatsioon. Alpelisiibi hüdrolüüs toimub süsteemselt nii keemilise lagunemise kui ka ensümaatilise hüdrolüüsi teel kõikjal ekspresseeritud suure võimsusega ensüümide (esteraasid, amidaasid, koliinesteraas) kaudu, mis ei piirdu maksaga. CYP3A4 vahendatud metaboliidid ja glükuroniidid moodustasid ~15% annusest; BZG791 moodustas ~40...45% annusest. Ülejäänud annus, mis leiti muutumatul kujul alpelisiibina uriinist ja roojast, eritus alpelisiibina või ei imendunud.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal hinnati alpelisiibi poolväärtusajaks PROS-iga võrdluspatsiendil (naine, normaalne neerufunktsioon, 61 kg) 7,7 tundi.

Inimese massitasakaalu uuringus leiti alpelisiibi ja selle metaboliite suukaudse manustamise järel peamiselt roojas (81,0%) alpelisiibina või metaboliseerituna kui BZG791. Uriiniga eritumine on vähene (13,5%), muutumatul kujul eritub 2%. Pärast [¹⁴C]-alpelisiibi suukaudse üksikannuse manustamist eritus 94,5% kogu manustatud radioaktiivsest annusest 8 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Täis kõhuga leiti farmakokineetika olevat lineaarne annuse ja ajaga annuste 30...450 mg puhul. Korduvannuste manustamise järel on alpelisiibi ekspositsioon (AUC) tasakaalukontsentratsiooni seisundis vaid veidi suurem kui pärast üksikannuse manustamist; igapäevase annustamisskeemi korral on keskmine akumulatsioon 1,3...1,5.

Metaboolsed koostoimed

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamisel koos CYP3A4 (midasolaam), CYP2C8 (repagliniid), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP2B6 (bupropioon) tundlike substraatide ühekordsete annuste seguna ei näidanud kliiniliselt olulist FK koostoimet. CYP2B6 (bupropioon) substraadi kohta käivaid andmeid tuleb uuringurühma väiksuse tõttu käsitleda ettevaatusega.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamine tasakaalukontsentratsiooni seisundis koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsiooni AUC_{inf}-i ja C_{max}-i vastavalt 34% ja 19%, võrreldes ainult S-varfariini manustamisega. See näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ravimite koostoime uuringus CYP3A4 ja P-gp suhtes tundliku substraadi everoliimusega langes AUC 11,2% kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel. Kliiniliselt olulist muutust ravimi koostoimes CYP3A4 substraatidega ei eeldata.

CYP3A4 indutseerijad

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi ja rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija koos manustamisel kinnitati, et alpelisiibi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate vahel esineb kliiniliselt oluline FK koostoime (vt lõik 4.5).

Transporteri põhine koostoime

In vitro andmete alusel ei saa välistada, et alpelisiib raviannuses inhibeerib neeru orgaaniliste anioonide transporterit OAT3 (ja/või selle metaboliiti BZG791) patsientidel.

Alpelisiibil oli vaid nõrk *in vitro* inhibeeriv toime kõikjal ekspresseeritud väljavoolu transporteritele (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), lahustunud ainet kandvatele transporteritele maksaväratis (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ja lahustunud ainet kandvatele transporteritele neerus (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kuna seondumata süsteemsed tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid (või kontsentratsioonid maksaväratis) on nii terapeutilise annuse kui ka maksimaalse talutava annuse puhul oluliselt väiksemad kui katseliselt kindlaks määratud seondumata inhibitsioonikonstandid ehk IC₅₀, ei ole inhibeerimine kliiniliselt oluline. Alpelisiibi suure kontsentratsiooni tõttu soolevalendikus ei saa välistada toimet soolestiku P-gp-le ja BCRP-le.

Patsientide erirühmad

Vanuse ja soo mõju

Täiskasvanud vähipatsientide ning PROS-iga täiskasvanud ja laste andmetel põhinevad populatsiooni FK analüüsid näitasid, et vanusel ja sool puudub kliiniliselt oluline mõju alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile, mis vajaks annuse kohandamist.

Kehakaalu mõju

Täiskasvanud vähihaigetel ning PROS-iga täiskasvanud ja lapspatsientidel tehtud populatsiooni FK analüüsid näitavad, et alpelisiibi näiline kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaaluga. Sellest tulenevalt on väiksem kehakaal seotud suurema süsteemse ekspositsiooniga ning suurem kehakaal väiksema süsteemse ekspositsiooniga sama annuse juures. Olemasolevatele andmetele tuginedes võib väita, et kirjeldatud mõju ei ole kliiniliselt oluline ning PROS-iga täiskasvanud patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed (alla 18-aastased)

PROS-iga lastel täheldatud tasakaalukontsentratsiooni FK andmed näitavad kehakaalu selget mõju alpelisiibi ekspositsioonile. 6-...< 18-aastastel lastel, keda raviti alpelisiibiga annuses 50 mg üks kord ööpäevas, vähenes keskmine tasakaalukontsentratsiooni AUC_{24h} ligikaudu 7250 ng·h/ml-lt < 30 kg kehakaaluga patsientidel 2540 ng·h/ml-ni ≥ 60 kg kehakaaluga patsientidel ($\approx 65\%$ langus), samas kui keskmine $C_{max,ss}$ vähenes ligikaudu 747 ng/ml-lt 300 ng/ml-ni ($\approx 60\%$ langus).

Alpelisiibi farmakokineetika alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad

Vähipatsientide ja PROS-iga patsientide populatsiooni FK analüüsi põhjal, mis hõlmas 174 vähipatsienti vanuses 65 aastat või üle selle, maksimaalse vanusega 87 aastat, puudub vanuse kliiniliselt oluline mõju alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile. PROS-iga eakate patsientide kohta puuduvad FK andmed.

Rass / etniline päritolu

Täiskasvanud vähipatsientide ning täiskasvanud ja laste PROS-iga patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 542 europiidset patsienti, 107 Aasia päritolu patsienti, 12 mustanahalist või afroameerika päritolu patsienti, 21 muust rassist patsienti ja 15 teadmata rassiga patsienti, näitas, et rassist puudus kliiniliselt oluline toime alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile.

Täiskasvanud vähipatsientide ning täiskasvanud ja laste PROS-iga patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 105 hispaania või latino päritolu patsienti, 523 mittehispaania või -latino päritolu patsienti ja 69 teadmata etnilise kuuluvusega patsienti, näitas, et rahvuskuuluvusel puudus kliiniliselt oluline toime alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile.

Maksakahjustus

FK uuring normaalse või kahjustunud maksafunktsiooniga täiskasvanud osalejatel näitas, et mõõdukalt ja raskelt maksakahjustusel ei ole alpelisiibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega osalejatel oli alpelisiibi maksimaalne ekspositsioon võrreldav tervete osalejate omaga (C_{max} GMR [geomeetrilise keskmise suhe] = 1,00) ja alpelisiibi koguekspositsioon oli ligikaudu 26% suurem (AUC_{last} GMR = 1,26, AUC_{inf} GMR = 1,25).

Neerukahjustus

Täiskasvanud vähipatsientide ning PROS-iga täiskasvanud patsientide ja laste populatsiooni FK analüüs, mis hõlmas 433 normaalse neerufunktsiooniga patsienti ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/min), 198 kerge neerukahjustusega patsienti ($eGFR 60...< 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr 60...< 90$ ml/min) ja 66 mõõduka neerukahjustusega patsienti ($eGFR 30...< 60$ ml/min/1,73 m²), näitab, et kergel ja mõõdukalt neerukahjustusel puudub alpelisiibi ekspositsioonile selline mõju, mis vajaks annuse kohandamist. Raske neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad FK andmed (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus ja korduvtoksilisus

Enamik täheldatud toimeid olid seotud alpelisiibi kui PI3K raja p110 α -spetsiifilise inhibiitori farmakoloogilise toimega, nagu toime glükoosi homöostaasile, mille tagajärjel tekib hüperglükeemia ja vererõhu tõusu risk. Luuüdi ja lümfikude, pankreas ja mõlema soo suguelundid olid põhilised kõrvaltoimete sihtelundid. Nelja- või 13-nädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes, mis viidi läbi 8...10 nädala vanustel rottidel, täheldati degeneratiivseid muutusi lõikehammastes ja luu kasvuplaatides. Neljanädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldatud kõrvaltoimeteta annuseastme (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juures oli ekspositsioon vastavalt 1,3- ja 2,5-kordne võrreldes hinnangulise ekspositsiooniga (AUC) täiskasvanutel ja lastel soovitatava annuse 250 mg ja 50 mg ööpäevas kasutamisel. 13-nädalastes korduvannuse toksilisuse uuringutes olid ekspositsioon vastavalt 0,2- ja 0,3-kordne võrreldes hinnangulise ekspositsiooniga (AUC) täiskasvanutel ja lastel soovitatava ööpäevase annuse 250 mg ja 50 mg kasutamisel. Toimed luuüdi, luude kasvuplaatidele, lõikehammastele ja lümfoidkoele olid ravi lõpetamise järel üldiselt pöörduvad. Toimed pankreasele ja reproduktiivorganitele ei taandunud täielikult, kuid esines taandumise tendents. Uuringutes rottidel leiti tõendeid naha põletikuliste muutuste kohta. Korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid kliiniliselt oluliste annuste korral, mis põhinesid AUC-l.

Kardiovaskulaarne farmakoloogiline ohutus

hERG kanalite *in vitro* inhibeerimist (IC₅₀ 9,4 μ M, mis vastab ligikaudu 4,2 μ g/ml vabale ravimile) näidati kontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu 21 korda ja ligikaudu 31 korda kõrgemad kui seondumata alpelisiibi hinnanguline maksimaalne (tipp) plasmakontsentratsioon inimestel soovitatava maksimaalse alpelisiibi annuse 250 mg ööpäevas (täiskasvanutel) või 50 mg ööpäevas (lastel vanuses 2...5 aastat) kasutamisel. Olulist elektrofüsioloogilist toimet koertel ei täheldatud.

Kartsinogeensus ja genotoksilisus

Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus rottidel ei olnud alpelisiib kartsinogeenne, kui seda manustati suukaudse sondi kaudu annuses kuni 4 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 0,3-kordne ekspositsioon patsientidel, kes saavad suurimat soovitatavat annust 250 mg ööpäevas, arvestades AUC väärtust).

Standardsed genotoksilisuse *in vitro* uuringute tulemused alpelisiibiga olid negatiivsed. Korduvtoksilisuse uuringus rottidel, kuhu integreeriti mikrotuuma analüüs, ei olnud alpelisiib genotoksiline kuni ekspositsioonini, mis oli ligikaudu 2,6 ja 5,0 korda suurem kui hinnanguline ekspositsioon (AUC) inimesel soovitatavate alpelisiibi annuste, vastavalt 250 või 50 mg ööpäevas, juures.

Reproduktsioonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud, et alpelisiibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil põhjustas embrüotoksilisust, fetotoksilisust ja teratogeensusust. Pärast prenataalset kokkupuudet alpelisiibiga täheldati rottidel ja küülikutel implantatsioonijärgsete ja -eelsete loodete kaotuse, loote kaalulanguse ja loote väärarendite (suurenenud ajuvatsake, luustumise vähenemine ja skeleti väärarendid) esinemissageduse suurenemist, mis ilmnesis täiskasvanud patsiendile 250 mg/ööpäevas alpelisiibi manustamisel saavutatavast keskmisest plasmakontsentratsioonist väiksemate plasmakontsentratsiooni väärtuste juures, viidates võimalikule kliinilisele olulisusele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati kõrvaltoimeid reproduktiivorganitele, näiteks tupe või emaka atroofiat ja innatsükli muutusi rottidel, eesnäärme ja munandite kaalu vähenemist rottidel ja koertel ning eesnäärme atroofiat koertel kliiniliselt oluliste annuste kasutamisel AUC põhjal.

Isastel ja emastel rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringutes täheldati sarnaseid toimeid viljakusele. Emastel täheldati sagedasemat implantatsioonielset ja -järgset loodete kaotust, mis vähendas siirdekohtade ja elusate embrüote arvu ekspositsiooni (AUC) korral, mis oli ligikaudu kaks korda suurem kui ekspositsioon täiskasvanule soovitatava annuse 250 mg/ööpäevas juures. Puudus mõju isaste fertiilsusele ja reproduktsioonivõimekusele, sealhulgas spermide hulgale ja motiilsuse parameetritele ekspositsioonil (AUC), mis oli samaväärne hinnangulise ekspositsiooniga inimesele soovitatud täiskasvanu annuse 250 mg/ööpäevas juures. Siiski vähenes täiskasvanud inimesele annuse 250 mg/ööpäevas manustamisel saavutatava või väiksema plasmakontsentratsiooni (AUC) juures lisanäärmete kaal (seemnepõiekesed, eesnäärre) ning korreleerus mikroskoopiliselt vastavalt eesnäärme ja seemnepõiekestest atroofia ja/või vähenenud sekretsiooniga.

Fototoksilisus

In vitro fototoksilisuse testis hiire Balb/c 3T3 fibroblastide rakuliiniga ei tuvastatud alpelisiibi olulist fototoksilist potentsiaali.

Uuringud noorloomadel

9-nädalases rottide juveniilse toksilisuse uuringus seitsme päeva vanustel loomadel täheldatud NOAEL-i 6 mg/kg/ööpäevas juures püsis ekspositsioonitase (AUC) madalam kui lastel soovitatava annuse 50 mg/ööpäevas korral. 20 mg/kg/ööpäevas annuse juures (2,2 kuni 4,2 korda suurem kui hinnanguline ekspositsioon [AUC] lastel soovitatava annuse 50 mg/ööpäevas korral) täheldati kahjulikke ja pöördumatuid toimeid neerudele, sealhulgas minimaalset kuni mõõdukat vaskulaarse/perivaskulaarse rakuvälise matriksi ladestumise suurenemist väikestes veresoontes ning minimaalset kuni mõõdukat tubulaarset degeneratsiooni/regeneratsiooni neerunäsades ja -sasis. Sellega seoses täheldati taastumisperioodi lõpus minimaalselt kõrgemaid uurea lämmastiku kontsentratsioone. Neerude sünnijärgse arengu liikidevahelise võrdluse põhjal puudub neil toimetel kliiniline tähtsus 2-aastaste ja vanemate patsientide puhul.

Lisaks täheldati 20 mg/kg/ööpäevas annuse juures kehakaalu langust, kehakaalu juurdekasvu vähenemist, isasloomade hilinevad sugulist küpsemist ning reieluu pikkuse vähenemist. Luudes (sh kasvuplaadil) histopatoloogilistest leidudest ei teatatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Mannitool (E421)
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos (E464)
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalkotikeses valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PET/Al/PE (polüetüleen/tereftalaat/alumiinium/polüetüleen) fooliumist kotikesed.

Pakendis on 28 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suukaudseks kasutamiseks mõeldud graanulite valmistamise ja manustamise juhised

Patsientidele, kellele on määratud 50 mg ööpäevane annus, tuleb Vijoice'i graanuleid manustada ühel järgmistest viisidest:

- Valage ühe kotikese sisu otse keelele ja neelake alla ligikaudu 50...150 ml veega. Vajadusel loputage suud lisakoguse veega ja neelake alla nii, et suhu ei jääks osakesi.
- Kallake ühe kotikese sisu tassi. Lisage 5...15 ml jooki (ainult vett, piima või õunamahla) või pehmet toitu (ainult õunapüreed või jogurtit) ja manustage segu kohe. Loputage tassi ligikaudu 10...40 ml sama joogi või pehme toiduga. Manustage segu kohe ja veenduge, et kogu annus oleks manustatud. Kui osakesi jääb alles, korrake protseduuri kuni kogu annuse manustamiseni.
- Kui segu ei manustata 2 tunni jooksul pärast valmistamist, tuleb see hävitada.

Graanulite valmistamise ja manustamise juhised toitmissondi kaudu

Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama, võib Vijoice'i manustada toitmissondi kaudu. Vijoice'i graanuleid tuleb manustada 8...12 Fr läbimõõduga silikoonist või polüüretaanist nasogastraalsondi kaudu (hinnanguline sondi pikkus maksimaalselt 160 cm) või 12...24 Fr läbimõõduga silikoonist maossondi kaudu (hinnanguline sondi pikkus maksimaalselt 3,5 cm) (vt lõik 4.2).

Vijoice graanuleid tuleb valmistada ja manustada järgmiselt.

- Kallake ühe kotikese sisu tassi. Lisage 20 ml vett ja segage lusikaga, kuni moodustub segu. Valmistage segu üksnes veega.
- Kohe pärast valmistamist tõmmake segu tassist süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu.
- Pärast graanulite manustamist toitmissondi kaudu lisage samasse tassi 20 ml vett. Segage vedelikku sama lusikaga, et suspendeerida allesjäänud osakesed. Tõmmake tassi sisu samasse süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu. Kui osakesi jääb alles, korrake seda etappi.
- Kui segu ei manustata 60 minuti jooksul pärast valmistamist, tuleb see hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Alpeliisi efektiivsuse, ohutuse ja farmakokineetika täiendavaks tõendamiseks <i>PIK3CA</i> -ga seotud liigkasvusektriga (PROS) täiskasvanud ja laste patsientide ravis peab müügiloo hoidja esitama II faasi üheharulise uuringu CBYL719F12202 (EPIK-P4) lõplikud tulemused.	31. detsember 2032

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti

28-päevane kogus **50 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/001 28 õhukese polümeerikattega 50 mg tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vijoice 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
50 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke vastavaks päevaks ettenähtud üks tablett sisse kohe pärast sööki.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**125 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti
28-päevane kogus **125 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/002

28 õhukese polümeerikattega 125 mg tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vijoice 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
125 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 125 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke vastavaks päevaks ettenähtud üks tablett sisse kohe pärast sööki.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG JA 200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vijoice 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg või 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti, 50 mg
28 tabletti, 200 mg
28-päevane kogus **250 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/003

28 õhukese polümeerikattega 50 mg tabletti + 28 õhukese
polümeerikattega 200 mg tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
50 MG JA 200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg tabletid
Vijoice 200 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke vastavaks päevaks ettenähtud värvilisel real olevad mõlemad tabletid sisse kohe pärast sööki.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG GRAANULEID KOTIKESES SISALDAVATE PAKENDITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vijoice 50 mg graanulid kotikeses
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kotike sisaldab 50 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest
28-päevane kogus **50 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalkotikeses valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2042/004 28 kotikest

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vijoice 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vijoice 50 mg graanulid
alpelisibum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vijoice 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vijoice 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vijoice 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alpelisiib (*alpelisibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vijoice ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vijoice'i võtmist
3. Kuidas Vijoice'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vijoice'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vijoice ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vijoice

Vijoice sisaldab toimeainet alpelisiibi, mis kuulub fosfatidüülinositol 3 kinaasi (PI3K) inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

Milleks Vijoice'i kasutatakse?

Vijoice'i kasutatakse raske või eluohtliku *PIK3CA*-ga seotud liigkasvuspektri (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2. eluaastast. PROS hõlmab laia valikut haruldasi haigusi, mille puhul teatud *PIK3CA* geeni muutused (mutatsioonid) põhjustavad kehaosade kontrollimatut liigkasvu.

See geen põhjustab valgu tootmist, mis annab keharakkudele juhised kasvamiseks ja paljunemiseks. Geeni muutused põhjustavad selle valgu ebanormaalsel toimimisel, mistõttu rakud kasvavad ja paljunevad ebanormaalsel viisil.

Kuidas Vijoice toimib

Vijoice blokeerib fosfatidüülinositol 3 kinaasideks (PI3K) nimetatavate ensüümide toime. Need ensüümid aitavad ebanormaalsel rakkudel kasvada ja paljuneda. Blokeerides nende toime, võib Vijoice vähendada ebanormaalsete rakkude kontrollimatut kasvu ja levikut ning aidata vähendada liigkasvanud kude ning haiguse sümptomeid patsientidel.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Vijoice toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne Vioice'i võtmist

Järgige hoolikalt kõiki arsti ettekirjutusi, sest need võivad erineda käesoleva infolehe üldistest soovistest. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ärge võtke Vioice'i

- kui olete alpelisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vioice'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui enne Vioice'i võtmist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- kui teil on kunagi esinenud raske allergiline reaktsioon, sealhulgas
 - o Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS, väga tõsine reaktsioon gripilaadsete sümptomite ja valuliku lööbega nahal, suus, silmade ja suguelundite piirkonnas);
 - o multiformne erüteem (EM, nahareaktsioon, mis põhjustab nahal punaseid laike või märklaualaadseid tumepunase keskosaga laike, mida ümbritsevad heledamad rõngad);
 - o ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS, nahareaktsioon koos palaviku, näo turse, suurenenud lümfisõlmede ja neeru- või maksakahjustusega) või
 - o toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN, raske nahareaktsioon koos naha punetuse, villide tekkega huultel, silmades või suus, naha mahakoorumisega koos palavikuga või ilma ning lööbega).
- kui teil on või on kunagi olnud kõrge veresuhkur või suhkurtõbi (või kõrge veresuhkru nähud, näiteks ülemäärane janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimisvajadus, tavalisest suuremad uriinikogused, väsimus, iiveldus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega).

Teatage kohe oma arstile või apteekrile, kui pärast Vioice'iga ravi alustamist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus (raskete allergiliste reaktsioonide võimalikud nähud);
- uued või muutuvad hingamishäired, näiteks raskendatud või valulik hingamine, köha, kiire hingamine, huulte, keele või naha sinakas värvus, luksumine (mittenakkusliku pneumoniidi või kopsupõletiku võimalikud nähud);
- suurenenud janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimine, väsimus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega, segasus, iiveldus, oksendamine, puuviljalõhn suust, hingamisraskused ja kuiv või punetav nahk, mis võivad olla kõrge veresuhkru (hüperglükeemia) ja selle tüsistuste sümptomiteks;
- lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine, mõnikord koos palavikuga [mõne järgneva nahaseisundi võimalikud nähud: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), multiformne erüteem (EM), ravimilööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)];
- raske kõhulahtisus või tugev kõhuvalu või limane või verine väljaheide, mis võivad olla soolepõletiku (koliidi) nähtudeks.

Teie arst võib neid sümptomeid ravida, ravi ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi Vioice'iga alaliselt lõpetada (vt lõik 3 „Kui palju tuleb Vioice'i võtta“).

Mõõtke regulaarselt veresuhkrusisaldust enne Vioice'iga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõppu.

- Teie arst ütleb teile, kuidas, millal ja kus teha vereanalüüse enne Vioice'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et jälgida veresuhkrusisaldust. Saadud tulemuste põhjal võib arst teile määrata ravimi veresuhkrusisalduse vähendamiseks, ajutiselt katkestada või langetada Vioice'i annust või lõpetada ravi Vioice'iga.
- Ravi Vioice'iga võib alata üksnes juhul, kui teie veresuhkrusisaldus on korras, sest Vioice võib suurendada veresuhkrusisaldust (hüperglükeemia), mis võib olla tõsine ja nõuda ravi.

- Kui teil on enne ravi alustamist Vijoice'iga teatud haigusseisundid, näiteks kõrge veresuhkur, diabeet, rasvumine või kui olete üle 75 aasta vana, peab teie veresuhkrut kontrollima sagedamini esimestel ravinädalatel Vijoice'iga. Seejärel tuleb vereanalüüsid teha vähemalt üks kord kuus sõltuvalt teie veresuhkrusisaldusest.

Lapsed ja noorukid

Vijoice ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel vanuses alla 2 aasta. Vijoice'i pikaajalised toimed 2-aastaste ja vanemate laste ning noorukite kasvule ja arengule on teadmata.

Muud ravimid ja Vijoice

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- tsüklosporiin, kasutatakse immuunsüsteemi mõjutamiseks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõne teise raske infektsiooni raviks;
- karbamasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampide või krambihhoogude raviks;
- naistepuna (tuntud ka kui *Hypericum perforatum*), ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja muude seisundite raviks.

Kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub ülalloetletud ravimite hulka, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Vijoice'i ei tohi kasutada naised, kes on või võivad olla rasedad. Vijoice võib kahjustada veel sündimata last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, kontrollib teie arst teid raseduse suhtes ja võib vajadusel teha rasedustesti enne Vijoice'iga ravi alustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Vijoice eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi te ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist last rinnaga toita.

Nõuanded naistele rasestumisvastaste vahendite kohta

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast Vijoice'iga ravi lõpetamist. Ei ole teada, kas Vijoice vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, peate te kasutama ka barjäärimeetodit. Küsige arstilt sobivate meetodite kohta. Kui arvate pärast Vijoice'iga ravi alustamist, et võite olla rase, teavitage sellest kohe oma arsti.

Nõuanded meestele rasestumisvastaste vahendite kohta

Meessoost patsiendid peavad kasutama kondoomi vahekorra ajal rasestumisvõimelise naispartneriga ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist. Kui meessoost patsiendi partner kahtlustab, et on selle aja jooksul rasestunud, peab ta kohe teavitama arsti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi Vijoice'iga võib põhjustada väsimust või nägemise hägustumist. Seetõttu peate Vijoice'iga ravi ajal olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

Vijoice sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) ühe õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Vijoice'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju tuleb Vijoice'i võtta

Vijoice'i tavaline algannus täiskasvanutel on 250 mg üks kord ööpäevas. Vijoice'i tavaline algannus noorukitel ja lastel (2-aastastel ja vanematel) on 50 mg üks kord ööpäevas. Arst otsustab, milline on teile sobiv annus.

Sõltuvalt teile määratud annusest tuleb võtta järgmine tablettide arv:

- 50 mg annus: üks 50 mg tablett;
- 125 mg annus: üks 125 mg tablett;
- 250 mg annus: üks 200 mg tablett ja üks 50 mg tablett.

Sõltuvalt sellest, kuidas teie keha Vijoice'iga ravimisele reageerib, võib arst Vijoice'i annust muuta (vt lõik 2). Väga tähtis on järgida arsti ettekirjutusi. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst Vijoice'i annust vähendada, ravi teatud ajaks katkestada või üldse lõpetada.

Millal tuleb Vijoice'i võtta

Vijoice'i tabletid on blisterpakendeid sisaldavates karpides. Igal blisteril on näidatud igal nädalapäeval võetav(ad) tablett (tabletid). Järgige blisteril toodud juhiseid.

Võtke Vijoice'i üks kord ööpäevas kohe pärast sööki. Vijoice'i võtmine iga päev ühel ja samal kellaajal aitab ravimi võtmist meeles pidada.

Kuidas Vijoice'i võtta

Vijoice'i tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Ärge võtke tabletti, mis on katkine, möranenud või muidu kahjustunud, sest te ei pruugi saada täisannust. Kui te ei saa tablette neelata, võite Vijoice'i võtta suspensioonina (st veega segatuna) järgmiselt:

- pange Vijoice'i tablett (tabletid) tassi, mis sisaldab 50...150 ml vett, ja laske enne purustamist umbes 5 minutit seista. **Kasutage üksnes vett;**
- purustage tablett (tabletid) lusikaga ja segage kuni lahustumiseni. Suspensioon on hägune ja te võite näha tabletitükke;
- **neelake suspensioon kohe alla;**
- lisage samasse tassi ligikaudu 20...50 ml vett ja segage sama lusikaga. Seejärel neelake tassi kogu sisu alla, et tagada kogu annuse manustamine. Korrake vajadusel seda etappi;
- hävitage Vijoice'i suspensioon, mida ei ole 60 minuti jooksul pärast valmistamist ära kasutatud.

Vijoice'i manustamine toitmissondi kaudu

Patsientidele, kes ei saa Vijoice'i tablettide või suspensiooni kujul neelata, võib Vijoice'i manustada teatud toitmissondide kaudu. Sondi tüübi peab määrama arst. Tabletid tuleb suspensioonina (st veega segatuna) valmistada järgmiselt:

- pange Vijoice'i tablett (tabletid) tassi, mis sisaldab 40 ml vett, ja laske enne purustamist ligikaudu 5 minutit seista. **Kasutage üksnes vett;**
- purustage tablett (tabletid) lusikaga ja segage kuni lahustumiseni. Suspensioon on hägune ja te võite näha tabletitükke;
- tõmmake segu tassist süstlasse ja manustage see kohe toitmissondi kaudu;
- lisage samasse tassi ligikaudu 40 ml vett ja segage sama lusikaga. Seejärel tõmmake kogu tassi sisu samasse süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu. Korrake seda etappi, kui süstlasse või tassi on jäänud tabletitükke;
- hävitage Vijoice'i suspensioon, mida ei ole 60 minuti jooksul pärast valmistamist manustatud.

Kui kaua tuleb Vijoice'i võtta

Võtke Vijoice'i senikaua, kui arst soovitab.

Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et kindlaks teha, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua tuleb Vijoice'i võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Vijoice'i rohkem, kui ette nähtud

Liiga palju Vijoice'i tablette võtnud inimesed on kogenud alpelisiibi teadaolevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas suurt veresuhkrusisaldust, iiveldust, väsimust ja löövet. Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, võtke nõu küsimiseks kohe ühendust arsti või haiglaga. Vajalik võib olla arstiabi.

Kui te unustate Vijoice'i võtta

Kui te unustate Vijoice'i annuse võtmata, võite selle kohe pärast sööki sisse võtta, kui ettenähtud manustamisajast on möödas vähem kui 9 tundi. Kui ettenähtud manustamisajast on möödas rohkem kui 9 tundi, jätke selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval võtke annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Vijoice'i annust

Kui te oksendate pärast Vijoice'i tableti (tablettide) võtmist, ärge võtke rohkem tablette enne järgmist plaanilist annust.

Kui te lõpetate Vijoice'i võtmise

Vijoice'iga ravi lõpetamisel võib teie seisund halveneda. Ärge lõpetage Vijoice'i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi Vijoice'i kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, **lõpetage kohe selle ravimi võtmine ja teavitage oma arsti.**

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- kõrge veresuhkur, nimetatakse ka hüperglükeemiaks. Võimalike sümptomite hulka kuuluvad: väga suur janu, tavalisest sagedasem urineerimine või tavalisest suuremad uriinikogused, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- masked allergilised reaktsioonid. Võimalike sümptomite hulka kuuluvad lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo ja/või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud muud võimalikud kõrvaltoimed. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsisteks, teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- söögiisu langus;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- haavandid suus või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- iiveldus;

- kõhuvalu;
- lööve;
- nahapõletik koos lööbega (dermatiit);
- kuiv nahk;
- juuste väljalangemine ja hõrenemine (alopeesia).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- dehüdratsioon;
- akne;
- sügelus;
- limaskestade kuivus.

Vijoice'iga ravi ajal võivad muutuda teatud vereanalüüside tulemused järgmiselt:

Väga sage

- väike fosfori- või kaltsiumisisaldus veres (vähenenud fosforisisaldus, vähenenud kaltsiumisisaldus);
- suur kreatiniini- või suhkrusisaldus veres (suurenenud kreatiniinisaldus, suurenenud glükoosisaldus);
- suur glükosüülitud hemoglobiini sisaldus veres (veresuhkrusisalduse marker viimase 8...12 nädala jooksul);
- suur lipaasensüümi sisaldus veres (suurenenud lipaasisaldus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vijoice'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või esinevad ilmsed kahjustuse märgid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vijoice sisaldab

- Vijoice'i toimeaine on alpelisiib.
- Üks Vijoice'i 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg alpelisiibi.
- Üks Vijoice'i 125 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg alpelisiibi.
- Üks Vijoice'i 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi.
- Teised koostisosad on:
 - tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460), mannitool (E421), naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „Vijoice sisaldab naatriumi“), hüpromelloos (E464), magneesiumstearaat (E470b).

- polümeerikate: hüpromelloos (E464), punane raudoksiid (ainult 50 mg ja 200 mg tugevuste puhul), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b).

Kuidas Vijoice välja näeb ja pakendi sisu

Vijoice'i 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „C7“ ja teisel „NVR“. Ligikaudne läbimõõt: 7 mm.

Vijoice'i 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid on tumekollased piklikud tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „Y7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne suurus: 13 mm × 6 mm.

Vijoice'i 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased piklikud tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „CL7“ ja teisel „NVR“. Ligikaudne suurus: 16 mm x 7 mm.

Vijoice'i õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud blistritesse. Vijoice'i pakendi suurused on järgmised:

- 50 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 50 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- 125 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 125 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
- 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 250 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 56 õhukese polümeerikattega tabletti (28 tabletti 50 mg ja 28 tabletti 200 mg).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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.
Tel: +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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vijoice 50 mg graanulid kotikeses alpelisiib (*alpelisibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vijoice ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vijoice'i võtmist
3. Kuidas Vijoice'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vijoice'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vijoice ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vijoice

Vijoice sisaldab toimeainet alpelisiibi, mis kuulub fosfatidüülinositol 3 kinaasi (PI3K) inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

Milleks Vijoice'i kasutatakse?

Vijoice'i kasutatakse raske või eluohtliku *PIK3CA*-ga seotud liigkasvuspektri (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2. eluaastast. PROS hõlmab laia valikut haruldasi haigusi, mille puhul teatud *PIK3CA* geeni muutused (mutatsioonid) põhjustavad kehaosade kontrollimatut liigkasvu.

See geen põhjustab valgu tootmist, mis annab keharakkudele juhised kasvamiseks ja paljunemiseks. Geeni muutused põhjustavad selle valgu ebanormaalsel toimimist, mistõttu rakud kasvavad ja paljunevad ebanormaalsel viisil.

Kuidas Vijoice toimib

Vijoice blokeerib fosfatidüülinositol 3 kinaasideks (PI3K) nimetatavate ensüümide toime. Need ensüümid aitavad ebanormaalsel rakkudel kasvada ja paljuneda. Blokeerides nende toime, võib Vijoice vähendada ebanormaalsete rakkude kontrollimatut kasvu ja levikut ning aidata vähendada liigkasvanud kude ning haiguse sümptomeid patsientidel.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Vijoice toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne Vioice'i võtmist

Järgige hoolikalt kõiki arsti ettekirjutusi, sest need võivad erineda käesoleva infolehe üldistest soovitustest. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ärge võtke Vioice'i

- kui olete alpelisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vioice'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui enne Vioice'i võtmist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- kui teil on kunagi esinenud raske allergiline reaktsioon, sealhulgas
 - o Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS, väga tõsine reaktsioon gripilaadsete sümptomite ja valuliku lööbega nahal, suus, silmade ja suguelundite piirkonnas);
 - o multiformne erüteem (EM, nahareaktsioon, mis põhjustab nahal punaseid laike või märklaualaadseid tumepunase keskosaga laike, mida ümbritsevad heledamad rõngad);
 - o ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS, nahareaktsioon koos palaviku, näo turse, suurenenud lümfisõlmede ja neeru- või maksakahjustusega) või
 - o toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN, raske nahareaktsioon koos naha punetuse, villide tekkega huultel, silmades või suus, naha mahakoorumisega koos palavikuga või ilma ning lööbega).
- kui teil on või on kunagi olnud kõrge veresuhkur või suhkurtõbi (või kõrge veresuhkru nähud, näiteks ülemäärane janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimisvajadus, tavalisest suuremad uriinikogused, väsimus, iiveldus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega).

Teatage kohe oma arstile või apteekrile, kui pärast Vioice'iga ravi alustamist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus (raskete allergiliste reaktsioonide võimalikud nähud);
- uued või muutuvad hingamishäired, näiteks raskendatud või valulik hingamine, köha, kiire hingamine, huulte, keele või naha sinakas värvus, luksumine (mittenakkusliku pneumoniidi või kopsupõletiku võimalikud nähud);
- suurenenud janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimine, väsimus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega, segasus, iiveldus, oksendamine, puuviljalõhn suust, hingamisraskused ja kuiv või punetav nahk, mis võivad olla kõrge veresuhkru (hüperglükeemia) ja selle tüsistuste sümptomiteks;
- lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine, mõnikord koos palavikuga [mõne järgneva nahaseisundi võimalikud nähud: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), multiformne erüteem (EM), ravimilööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)];
- raske kõhulahtisus või tugev kõhuvalu või limane või verine väljaheide, mis võivad olla soolepõletiku (koliidi) nähtudeks.

Teie arst võib neid sümptomeid ravida, ravi ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi Vioice'iga alaliselt lõpetada (vt lõik 3 „Kui palju tuleb Vioice'i võtta“).

Mõõtke regulaarselt veresuhkrusisaldust enne Vioice'iga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõppu.

- Teie arst ütleb teile täpselt, kuidas, millal ja kus teha vereanalüüse enne Vioice'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et jälgida veresuhkrusisaldust. Saadud tulemuste põhjal võib arst teile määrata ravimi veresuhkrusisalduse vähendamiseks, ajutiselt katkestada või langetada Vioice'i annust või lõpetada ravi Vioice'iga.
- Ravi Vioice'iga võib alata üksnes juhul, kui teie veresuhkrusisaldus on korras, sest Vioice võib suurendada veresuhkrusisaldust (hüperglükeemia), mis võib olla tõsine ja nõuda ravi.

- Kui teil on enne ravi alustamist Vijoice'iga teatud haigusseisundid, näiteks kõrge veresuhkur, diabeet, rasvumine või kui olete üle 75 aasta vana, peab teie veresuhkrut kontrollima sagedamini esimestel ravinädalatel Vijoice'iga. Seejärel tuleb vereanalüüsid teha vähemalt üks kord kuus sõltuvalt teie veresuhkrusisaldusest.

Lapsed ja noorukid

Vijoice ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel vanuses alla 2 aasta. Vijoice'i pikaajalised toimed 2-aastaste ja vanemate laste ning noorukite kasvule ja arengule on teadmata.

Muud ravimid ja Vijoice

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- tsüklosporiin, kasutatakse immuunsüsteemi mõjutamiseks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõne teise raske infektsiooni raviks;
- karbamasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampide või krambihhoogude raviks;
- naistepuna (tuntud ka kui *Hypericum perforatum*), ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja muude seisundite raviks.

Kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub ülalloetletud ravimite hulka, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Vijoice'i ei tohi kasutada naised, kes on või võivad olla rasedad. Vijoice võib kahjustada veel sündimata last. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, kontrollib teie arst teid raseduse suhtes ja võib vajadusel teha rasedustesti enne Vijoice'iga ravi alustamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Vijoice eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi te ravi ajal selle ravimiga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist last rinnaga toita.

Nõuanded naistele rasestumisvastaste vahendite kohta

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast Vijoice'iga ravi lõpetamist. Ei ole teada, kas Vijoice vähendab hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet. Kui te kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, peate te kasutama ka barjäärimeetodit. Küsige arstilt sobivate meetodite kohta. Kui arvate pärast Vijoice'iga ravi alustamist, et võite olla rase, teavitage sellest kohe oma arsti.

Nõuanded meestele rasestumisvastaste vahendite kohta

Meessoost patsiendid peavad kasutama kondoomi vahekorra ajal rasestumisvõimelise naispartneriga ravi ajal ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõpetamist. Kui meessoost patsiendi partner kahtlustab, et on selle aja jooksul rasestunud, peab ta kohe teavitama arsti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi Vijoice'iga võib põhjustada väsimust või nägemise hägustumist. Seetõttu peate Vijoice'iga ravi ajal olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

Vijoice sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Vijoice'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju tuleb Vijoice'i võtta

Vijoice'i tavaline algannus täiskasvanutel on 250 mg üks kord ööpäevas. Vijoice'i tavaline algannus noorukitel ja lastel (2-aastastel ja vanematel) on 50 mg üks kord ööpäevas. Arst otsustab, milline on teile sobiv annus.

50 mg ettenähtud annuse saamiseks võtke üks kotike 50 mg graanulitega.

Sõltuvalt sellest, kuidas teie keha Vijoice'iga ravimisele reageerib, võib arst Vijoice'i annust muuta (vt lõik 2). Väga tähtis on järgida arsti ettekirjutusi. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst paluda teil ravi teatud ajaks katkestada või üldse lõpetada.

Millal tuleb Vijoice'i võtta

Võtke Vijoice'i üks kord ööpäevas kohe pärast sööki. Vijoice'i võtmine iga päev ühel ja samal kellaajal aitab ravimi võtmist meeles pidada.

Kuidas Vijoice'i võtta

Iga kotike on mõeldud kasutamiseks üks kord. Ärge kasutage kotikest, kui sulgur on katki.

Võtke Vijoice'i graanuleid järgmiselt:

- hoidke graanulite kotikest, lõikejoon ülalpool;
- raputage kotikest õrnalt, et Vijoice'i graanulid oleksid kotikese alumises osas;
- avage kääride abil kotike mööda lõikejoont;
- võtke graanulid kotikesest välja **ühel** allpool toodud viisil:
 - o valage graanulid ühest kotikesest otse keelele, koputades vajaduse korral kotikese külgedele ja ülaosale, et see täielikult tühjeneks. Neelake alla ainult ligikaudu 50...150 ml veega. Kui suhu jääb graanuleid, loputage suud lisakoguse veega ja neelake alla, et olla kindel kogu annuse manustamises;
 - või**
 - o valage ühest kotikesest graanulid tassi, koputades vajaduse korral kotikese küljele ja ülaosale, et see täielikult tühjeneks. Lisage 5...15 ml jooki (ainult vett, piima või õunamahla) või pehmet toitu (ainult õunapüreed või jogurtit) ja manustage segu kohe. Loputage tassi ligikaudu 10...40 ml sama joogi või pehme toiduga. Võtke segu kohe sisse ja veenduge, et oleksite manustanud kogu annuse. Korrake seda etappi, kuni tassi pole enam segu jäänud;
- hävitage kõik Vijoice'i graanulid, mis on segatud vee, piima, õunamahla, õunapüree või jogurtiga ja mida ei ole 2 tunni jooksul pärast valmistamist ära tarvitatud.

Vijoice'i manustamine toitmissondi kaudu

Patsientidele, kes ei saa Vijoice'i graanuleid otse või seguna neelata, võib Vijoice'i manustada teatud toitmissondide kaudu. Sondi tüübi peab määrama arst. Graanulid tuleb valmistada järgmiselt:

- valage ühest kotikesest graanulid tassi, koputades vajaduse korral kotikese küljele ja ülaosale, et see täielikult tühjeneks;
- lisage samasse tassi 20 ml vett ja segage lusikaga. Seejärel tõmmake kogu tassi sisu süstlasse ja manustage see toitmissondi kaudu. Korrake seda etappi, kuni tassi ega süstlasse pole enam segu jäänud;
- hävitage Vijoice'i segu, mida ei ole 60 minuti jooksul pärast valmistamist manustatud.

Kui kaua tuleb Vijoice'i võtta

Võtke Vijoice'i senikaua, kui arst soovitab.

Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et kindlaks teha, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua tuleb Vijoice'i võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Vijoice'i rohkem, kui ette nähtud

Liiga palju Vijoice'i graanuleid võtnud inimesed võivad kogeda alpelisiibi teadaolevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas suurt veresuhkrusisaldust, iiveldust, väsimust ja löövet. Kui te võtate kogemata liiga palju graanuleid või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, võtke nõu küsimiseks kohe ühendust arsti või haiglaga. Vajalik võib olla arstiabi.

Kui te unustate Vijoice'i võtta

Kui te unustate Vijoice'i annuse võtmata, võite selle kohe pärast sööki sisse võtta, kui ettenähtud manustamisajast on möödas vähem kui 9 tundi. Kui ettenähtud manustamisajast on möödas rohkem kui 9 tundi, jätke selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval võtke annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate pärast Vijoice'i annust

Kui te oksendate pärast Vijoice'i graanulite võtmist, ärge võtke rohkem graanuleid enne järgmist plaanilist annust.

Kui te lõpetate Vijoice'i võtmise

Vijoice'iga ravi lõpetamisel võib teie seisund halveneda. Ärge lõpetage Vijoice'i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi Vijoice'i kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, **lõpetage kohe selle ravimi võtmine ja teavitage oma arsti.**

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- kõrge veresuhkur, nimetatakse ka hüperglükeemiaks. Võimalike sümptomite hulka kuuluvad: väga suur janu, tavalisest sagedasem urineerimine või tavalisest suuremad uriinikogused, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- masked allergilised reaktsioonid. Võimalike sümptomite hulka kuuluvad lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo ja/või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud muud võimalikud kõrvaltoimed. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsisteks, teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- vähenenud söögiisu;
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- haavandid suus või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- lööve;

- nahapõletik koos lööbega (dermatiit);
- kuiv nahk;
- juuste väljalangemine ja hõrenemine (alopeesia).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- dehüdratsioon;
- akne;
- sügelus;
- limaskestade kuivus.

Vijoice'iga ravi ajal võivad muutuda teatud vereanalüüside tulemused järgmiselt:

Väga sage

- väike fosfori- või kaltsiumisisaldus veres (vähenenud fosforisisaldus, vähenenud kaltsiumisisaldus);
- suur kreatiniini- või suhkrusisaldus veres (suurenenud kreatiniinisaldus, suurenenud glükoosisaldus);
- suur glükosüülitud hemoglobiini sisaldus veres (veresuhkrusisalduse marker viimase 8...12 nädala jooksul);
- suur lipaasensüümi sisaldus veres (suurenenud lipaasisaldus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vijoice'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalkotikeses valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või esinevad ilmsed kahjustuse märgid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vijoice sisaldab

- Vijoice'i toimeaine on alpelisiib.
- Üks Vijoice'i 50 mg graanulite kotike sisaldab 50 mg alpelisiibi.
- Teised koostisosad on:
 - mikrokristalliline tselluloos (E460), mannitool (E421), naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „Vijoice sisaldab naatriumi“), hüpromelloos (E464), magneesiumstearaat (E470b).

Kuidas Vijoice välja näeb ja pakendi sisu

Vijoice'i 50 mg graanulid kotikeses on valge kuni peaaegu valge vabalt voolava pulbri ja graanulite segu kotikeses.

Iga pakend sisaldab 28 kotikest (28 päeva varu patsientidele, kes kasutavad annust 50 mg ööpäevas).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

España

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tel: +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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järelused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.