

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg filmom obložene tablete
Vijoice 125 mg filmom obložene tablete
Vijoice 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vijoice 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.

Vijoice 125 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg alpelisiba.

Vijoice 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Vijoice 50 mg filmom obložene tablete

Svijetložuta, okrugla, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „C7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približan promjer: 7 mm.

Vijoice 125 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „Y7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približna veličina: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg filmom obložene tablete

Blijedožuta, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „CL7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približna veličina: 16 mm x 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vijoice je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina s teškim ili po život opasnim manifestacijama spektra poremećaja prekomjernog rasta povezanih s PIK3CA (engl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) kojima je potrebna sistemska terapija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vioice mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju PROS-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza u odraslih bolesnika je 250 mg jedanput na dan. Liječenje treba trajno obustaviti ako dođe do progresije bolesti, pogoršanja simptoma vezanih uz PROS ili ako se pojavi neprihvatljiva toksičnost, prema procjeni liječnika koji provodi liječenje.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do ispod 18 godina)

Preporučena početna doza u pedijatrijskih bolesnika je 50 mg jedanput na dan. Liječenje treba trajno obustaviti ako dođe do progresije bolesti, pogoršanja simptoma vezanih uz PROS ili ako se pojavi neprihvatljiva toksičnost, prema procjeni liječnika koji provodi liječenje.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 6 godina potrebno je razmotriti povećanje doze na 125 mg jedanput na dan radi optimizacije odgovora (kliničkog/radiološkog) nakon 24 tjedna liječenja u dozi od 50 mg jedanput na dan. Kad pedijatrijski bolesnik napuni 18 godina, potrebno je razmotriti postupno povećanje doze do 250 mg. Preporučena povećanja doze prema dobnoj skupini navedena su u Tablici 1.

Tablica 1 Preporučene doze za pedijatrijsku populaciju (u dobi od 2 do ispod 18 godina)

Bolesnikova dob (godine)	Početna doza	Povećanje doze
2 do < 6	50 mg jedanput na dan	Nije primjenjivo
6 do < 18	50 mg jedanput na dan	125 mg jedanput na dan

Propuštena doza

Ako se propusti doza, može se uzeti odmah nakon obroka unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan potrebno je preskočiti. Sljedećeg dana dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana te treba nastaviti s rasporedom doziranja sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, smanjiti dozu i/ili trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.

Preporučena smanjenja doze lijeka Vioice zbog nuspojava u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji navedena su u Tablici 2.

Tablica 2 Preporučena smanjenja doze lijeka Vioice zbog nuspojava u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Korak	Doza lijeka Vioice prije smanjenja doze	Smanjena doza lijeka Vioice
Odrasli bolesnici		
Prvo smanjenje doze	250 mg jedanput na dan	125 mg jedanput na dan
Drugo smanjenje doze	125 mg jedanput na dan	50 mg jedanput na dan
Pedijatrijski bolesnici		
Smanjenje doze	125 mg jedanput na dan	50 mg jedanput na dan
	50 mg jedanput na dan	Nije primjenjivo

Primjenu lijeka Vioice potrebno je trajno obustaviti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika koji ne mogu podnijeti 50 mg dnevno.

U Tablicama 3 do 6 naveden je sažetak preporuka za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajnu obustavu primjene lijeka Vioice radi zbrinjavanja specifičnih nuspojava. U planu zbrinjavanja za svakog bolesnika liječnik koji provodi liječenje treba se voditi kliničkom prosudbom, što uključuje i potvrdu laboratorijskih vrijednosti ako se to smatra potrebnim, na temelju procjene koristi/rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Hiperglikemija

Uvijek je potrebno razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije, a ono se i preporučuje za predijabetičke bolesnike ili one kojima je vrijednost glukoze natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) ≥ 30 ili su u dobi ≥ 75 godina.

Za bolesnike s dijabetesom uvijek je potrebno posavjetovati se s dijabetologom ili zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.

Tablica 3 Prilagodba doze i zbrinjavanje hiperglikemije

Vrijednosti glukoze natašte ¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike
Prilagodba doze i zbrinjavanje moraju se temeljiti samo na vrijednostima glukoze natašte (plazma/krv).	
1. stupanj > GGN*-160 mg/dl ili > GGN-8,9 mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati liječenje peroralnim antidijabetikom ² .
2. stupanj > 160-250 mg/dl ili > 8,9-13,9 mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² . Odrasli bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju^{2,3}, smanjiti dozu lijeka Vioice za 1 razinu doze i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte. Pedijatrijski bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju^{2,3}, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do stupnja ≤ 1, a zatim nastaviti s primjenom lijeka u dozi od 50 mg i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte.

3. stupanj > 250-500 mg/dl ili > 13,9-27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju² i razmotriti dodatne antidijabetike kao što je inzulin³ na 1-2 dana dok se hiperglikemija ne povuče, prema kliničkoj indikaciji. Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti prikladnu terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti). Odrasli bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije^{2,3}, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. Pedijatrijski bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije kako bi se utvrdilo treba li liječenje lijekom Vioice ponovno nastaviti ili trajno obustaviti. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije^{2,3}, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. - Ako se ponovno pojavi hiperglikemija ≥ 3. stupnja, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice.
4. stupanj > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetičku terapiju^{2,3} (primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju [npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti]), ponovo provjeriti vrijednost glukoze natašte u roku od 24 sata te prema kliničkim indikacijama. - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dl ili $\leq 27,8$ mmol/l, slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte za 3. stupanj. - Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice.
*GGN: gornja granica normale ¹ Razine glukoze natašte održavaju stupnjeve hiperglikemije prema CTCAE verziji 4.03 CTCAE (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave. ² Potrebno je započeti primjenu odgovarajućih antidijabetika, kao što su metformin u bolesnika u dobi ≥ 10 godina ili SGLT2 inhibitori ili senzibilizatori na inzulin (kao što su tiazolidindioni ili inhibitori dipeptidil peptidaze 4) u odraslih bolesnika te proučiti preporuke za doziranje i titraciju doze uključene u odgovarajuće informacije o lijeku zajedno s lokalnim smjernicama za liječenje dijabetesa. ³ Prema preporuci iz programa milosrdne primjene, inzulin se može koristiti 1 - 2 dana dok se hiperglikemija ne povuče. Međutim, to možda neće biti potrebno u većini slučajeva hiperglikemije uzrokovane alpelisibom, s obzirom na kratak poluvijek alpelisiba i očekivanje da će se razine glukoze normalizirati nakon privremenog prekida primjene lijeka Vioice.	

Osip

Može se razmotriti primjena peroralnog antihistaminika radi profilakse na početku liječenja lijekom Vioice. Uz to se preporučuju antihistaminici za zbrinjavanje simptoma osipa.

Potrebno je započeti liječenje topikalnim kortikosteroidima na prvi znak osipa, a sistemske kortikosteroide treba razmotriti u slučaju umjerenih do teških osipa. Ovisno o težini osipa moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice, smanjiti dozu ili ga trajno obustaviti, kako je opisano u Tablici 4. Ako se utvrdi da je dijagnoza teška kožna nuspojava, primjenu lijeka Vioice treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4 Prilagodba doze i zbrinjavanje osipa

Stupanj¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike²
Svi stupnjevi	Uvijek razmotriti savjetovanje s dermatologom.
1. stupanj (< 10 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom. Razmotriti dodavanje terapije peroralnim antihistaminikom radi zbrinjavanja simptoma. Ako se aktivni osip ne poboljša unutar 28 dana odgovarajućeg liječenja, dodati nisku dozu sistemskog kortikosteroida.
2. stupanj (10-30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Razmotriti liječenje niskom dozom sistemskog kortikosteroida. Ako se osip poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 10 dana, primjena sistemskih kortikosteroida se može obustaviti.
3. stupanj (npr. težak osip koji ne reagira na zbrinjavanje lijekovima) (> 30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice te započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim/sistemskim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Odrasli bolesnici: - Nakon što se osip poboljša do ≤ 1. stupnja, ponovno nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici: - Nakon što se osip poboljša do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg uz nastavak liječenja peroralnim antihistaminikom ili trajno obustaviti Vioice. - Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice ako: - je terapija antihistaminicima bila u tijeku u trenutku nastupa osipa i doza im se ne može povećati - se osip ≥ 3. stupnja ponovo javi.
4. stupanj (npr. teške bulozne, vezikulozne i ekfolijativne promjene na koži) (bilo koji % površine tijela povezan s ekstenzivnom superinfekcijom kod koje su indicirani intravenski antibiotici; posljedice opasne po život)	Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.

¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0.
² Antihistaminici primijenjeni prije nastupa osipa mogu smanjiti incidenciju i težinu osipa.

Proljev ili kolitis

U pedijatrijskih bolesnika potrebno je razmotriti savjetovanje s liječnikom iskusnim u liječenju gastrointestinalnih bolesti.

Tablica 5 Prilagodba doze i zbrinjavanje proljeva ili kolitisa

Stupanj ¹	Preporuke za odrasle i pedijatrijske bolesnike
1. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama.
2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, a zatim nastaviti primjenu lijeka Vioice u istoj dozi. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Odrasli bolesnici²: • U slučaju ponovne pojave ≥ 2. stupanj, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja, zatim nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici²: • U slučaju ponovne pojave ≥ 2. stupanj, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja, zatim nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Odrasli bolesnici^{2,3}: • Nakon što se poboljša do ≤ 1. stupnja, nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici^{2,3}: • Nakon što se poboljša do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg ili trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. • U slučaju ponovne pojave ≥ 3. stupanj, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice.
4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu lijeka Vioice ³ .
¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0. ² Za kolitis 2. i 3. stupnja, razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima. ³ Za proljev 3. i 4. stupnja, bolesnike je potrebno zbrinuti prema lokalnom standardnom liječenju, što uključuje praćenje elektrolita, primjenu antiemetika i antidijaroika i/ili nadomještanje tekućine i elektrolita prema kliničkim indikacijama.	

Tablica 6 Prilagodba doze i zbrinjavanje ostalih toksičnosti (isključujući hiperglikemiju, osip i proljev ili kolitis)

Stupanj ¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike
1. ili 2. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama ^{2,3,4,5} .
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Odrasli bolesnici^{2,3}: - Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici^{4,5}: - Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg ili trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. - U slučaju ponovne pojave nuspojava ≥ 3. stupnja, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice. - Razmotriti savjetovanje s kvalificiranim liječnikom koji je stručnjak za predmetnu nuspojavu.
4. stupanj	Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.
¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0 ² Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stupnja u odraslih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Ako dođe do oporavka unutar ≤ 14 dana, nastaviti s istom dozom. Ako dođe do oporavka nakon > 14 dana, nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. ³ Kod pankreatitisa 2. i 3. stupnja u odraslih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja te ponovo nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Dopusšteno je samo jedno smanjenje doze. Ako se ponovo javi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. ⁴ Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stupnja u pedijatrijskih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Ako dođe do oporavka unutar ≤ 14 dana, nastaviti s istom dozom. Ako dođe do oporavka za > 14 dana, nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg (u bolesnika koji primaju doze od 125 mg ili 50 mg). ⁵ Kod pankreatitisa 2. i 3. stupnja u pedijatrijskih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja te ponovo nastaviti u dozi od 50 mg. Ako se ponovo pojavi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice.	

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doziranja za bolesnike u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u ovoj populaciji, jer klinički podaci nisu dostupni.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja oštećenja funkcije jetre u odraslih ispitanika koji imaju normalnu ili oštećenu jetrenu funkciju, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke (engl. *pharmacokinetic*, PK) analize u odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) ili umjerenim (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kod bolesnika s teškim (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega, budući da nema iskustva s primjenom alpelisiba u toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vioice u djece u dobi < 2 godine nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Vijoice je namijenjen za primjenu kroz usta. Treba se uzimati odmah nakon obroka, otprilike u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dio 5.2).

Tablete se moraju progutati cijele (ne smiju se žvakati ili lomiti prije gutanja) ili primijeniti u obliku oralne suspenzije u bolesnika koji ne mogu progutati tablete (vidjeti dio 6.6).

Vijoice tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene prilikom otvaranja blister pakiranja ne smiju se koristiti.

Za bolesnike koji ne mogu gutati, Vijoice se može primijeniti putem sonde za hranjenje. Filmom obložene tablete treba pripremiti kao suspenziju i primijeniti putem nazogastrične sonde od silikona ili poliuretana promjera 5 - 12 Fr ili putem silikonske želučane sonde promjera 12 - 24 Fr (vidjeti dio 6.6).

Drugi farmaceutski oblik

Vijoice je dostupan i u obliku 50 mg granula u vrećici. Vijoice granule smiju se koristiti samo za postizanje doze od 50 mg; ne smije se koristiti više vrećica ili dio vrećice granula.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Vijoice 50 mg granule u vrećici.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem), koje se očituju simptomima koji uključuju, između ostaloga, dispneju, navale crvenila, osip, vrućicu ili tahikardiju, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Vijoice (vidjeti dio 4.8). Vijoice se mora trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi u bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti. Potrebno je odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) prijavljene su u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se mogu pojaviti u bolesnika liječenih lijekom Vijoice.

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika koji imaju teške kožne reakcije u anamnezi.

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih reakcija (npr. prodromalni stadij vrućice, simptomi nalik gripi, lezije sluznice ili progresivni kožni osip). Ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Vijoice dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se posavjetovati se s dermatologom.

Ako se potvrdi teška kožna reakcija, Vijoice je potrebno trajno obustaviti. Ne smije ga se ponovo uvoditi u bolesnika koji su imali prethodne teške kožne reakcije. Ako se teška kožna reakcija ne potvrdi, mogla bi biti potrebna prilagodba doze lijeka Vijoice, primjena topikalnih ili sistemskih kortikosteroida ili liječenje peroralnim antihistaminicima, kako je opisano u Tablici 4 (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS), bila je uočena u bolesnika liječenih lijekom Vijoice (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su smrtonosni slučajevi ketoacidoze u bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju.

Utvrđeno je da su status dijabetesa ili preddijabetesa na početku, početni BMI ≥ 30 i početna dob ≥ 75 godina čimbenici rizika za hiperglikemiju u bolesnika koji uzimaju alpelisib u onkološkom liječenju.

Budući da se hiperglikemija može pojaviti s brzim nastupom nakon početka liječenja, preporučuje se učestalo provoditi samopraćenje tijekom prva 4 tjedna te osobito u prva 2 tjedna liječenja, prema kliničkim indikacijama. Specifičan raspored za praćenje glukoze natašte preporučuje se u Tablici 7.

Sve je bolesnike potrebno upoznati s promjenama načina života koje mogu smanjiti hiperglikemiju (npr. ograničenja u prehrani i fizička aktivnost).

Tablica 7 Raspored praćenja glukoze natašte

	Preporučeni raspored za praćenje vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u svih bolesnika liječenih lijekom Vioice	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u bolesnika s dijabetesom, preddijabetesom, BMI-jem ≥ 30 ili u dobi ≥ 75 godina liječenih lijekom Vioice
Na probiru, prije početka liječenja lijekom Vioice	Napraviti pretragu za glukozu natašte, HbA1c i optimizirati bolesnikovu razinu glukoze u krvi (vidjeti Tablicu 3).	
Nakon početka liječenja lijekom Vioice	Pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) najmanje svaki tjedan tijekom prva 2 tjedna, a zatim najmanje svaka 4 tjedna te prema kliničkoj indikaciji, u skladu s uputama zdravstvenog radnika ¹ .	Pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) učestalije tijekom najmanje dva tjedna. Zatim nastaviti pratiti glukozu natašte onoliko često koliko je potrebno za kontroliranje hiperglikemije, prema uputama zdravstvenog radnika ¹ .
	HbA1c je potrebno pratiti svaka 3 mjeseca prema kliničkoj indikaciji.	
Ako se razvije hiperglikemija nakon početka liječenja lijekom Vioice	Redovito pratiti glukozu natašte, prema lokalnom standardu liječenja, te najmanje dok se glukoza natašte ne smanji na normalne razine.	
	Tijekom liječenja antidijabetikom nastaviti praćenje glukoze natašte najmanje jednom tjedno tijekom 8 tjedana, a nakon toga svaka 2 tjedna te pratiti glukozu natašte prema uputama zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.	
¹ Sva praćenja glukoze moraju se provoditi u skladu s preporukom liječnika kako je klinički indicirano.		

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima hiperglikemije (npr. pretjerana žeđ, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine).

Sigurnost lijeka Vijoice u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i nekontroliranom šećernom bolešću tipa 2 nije ustanovljena. Bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi mogla bi biti potrebna intenzivirana dijabetička terapija te pažljivo praćenje.

Ovisno o težini hiperglikemije moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti doziranje lijeka Vioice, smanjiti dozu ili lijek trajno obustaviti kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, uključujući ozbiljne slučajeve pneumonitisa / akutne intersticijske plućne bolesti, bio je zabilježen u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se može javiti u bolesnika liječenih lijekom Vioice. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali. U bolesnika koji imaju nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali ili ako postoji sumnja na pneumonitis, liječenje lijekom Vioice mora se odmah privremeno prekinuti, a bolesnika je potrebno pregledati zbog mogućnosti pojave pneumonitisa. Potrebno je razmotriti dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijski infiltrati na radiološkom pregledu te u kojih su isključeni infektivni, neoplastični i ostali uzroci pomoću odgovarajućih pretraga. Primjena lijeka Vioice mora se trajno obustaviti u svih bolesnika s potvrđenim pneumonitisom.

Proljev ili kolitis

Teški proljev i njegove kliničke posljedice, poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega, kao i kolitis, zabilježeni su u odraslih bolesnika tijekom onkološkog liječenja alpelisibom te se mogu javiti u bolesnika koji uzimaju Vioice.

Bolesnike treba nadzirati zbog proljeva i drugih simptoma kolitisa, poput bolova u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici. Ovisno o težini proljeva ili kolitisa, možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje lijeka Vioice, smanjiti dozu ili lijek trajno obustaviti kako je opisano u Tablici 5 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba savjetovati da započnu liječenje protiv proljeva, povećaju peroralni unos tekućina i obavijeste svog liječnika ako se proljev ili drugi simptomi kolitisa jave dok uzimaju Vioice. Bolesnicima s kolitisom možda će biti potrebna dodatna terapija, kao što su steroidi koji djeluju samo na gastrointestinalni trakt i/ili sistemski steroidi.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja alpelisibom i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja alpelisibom. S obzirom da trenutno nije poznato može li alpelisib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva, žene koje koriste hormonske kontraceptive moraju također koristiti metodu barijere (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa dok uzimaju alpelisib i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Dugoročni učinci lijeka Vioice na rast i razvoj u pedijatrijskih bolesnika s PROS-om u dobi od 2 do < 18 godina starosti nisu poznati.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije alpelisiba u plazmi

Inhibitori proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)

Alpelisib je *in vitro* supstrat BCRP-a. BCRP je uključen u hepatobilijarno izlučivanje alpelisiba i izlučivanje u crijevima, stoga inhibicija BCRP-a u jetri i crijevima tijekom eliminacije može dovesti do povećanja sistemske izloženosti alpelisibu. Zato se savjetuje oprez i praćenje zbog moguće toksičnosti tijekom istodobnog liječenja inhibitorima BCRP-a (npr. ciklosporinom).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije alpelisiba u plazmi

Tvari koje snižavaju kiselost

Istodobna primjena ranitidina, antagonista receptora H₂, u kombinaciji s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg preporučenom za onkološko liječenje neznatno je smanjila bioraspoloživost alpelisiba te smanjila ukupnu izloženost alpelisibu. Uz obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) AUC_{inf} se smanjio u prosjeku za 21 %, a C_{max} za 36 % uz ranitidin. Bez obroka učinak je bio još izraženiji uz smanjenje AUC_{inf} za 30 % i smanjenje C_{max} za 51 % uz ranitidin u usporedbi s uzimanjem natašte bez istodobne primjene ranitidina. Populacijska PK analiza nije pokazala značajan učinak istodobne primjene tvari koje smanjuju kiselost, uključujući inhibitore protonske pumpe, antagoniste receptora H₂ i antacide, na farmakokinetiku alpelisiba. Stoga se alpelisib može istodobno primjenjivati s tvarima koje smanjuju kiselost, pod uvjetom da se alpelisib uzme odmah nakon hrane (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Primjena 600 mg rifampicina (snažnog induktora CYP3A4) jednom dnevno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedila istodobna primjena s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg 8. dana, smanjila je C_{max} alpelisiba za 38 % i AUC za 57 % u zdravih odraslih osoba (N = 25). Istodobna primjena 600 mg rifampicina jednom dnevno tijekom 15 dana uz 300 mg alpelisiba jednom dnevno od 8. do 15. dana smanjila je C_{max} alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže za 59 % i AUC za 74 %.

Istodobna primjena sa snažnim induktorom CYP3A4 smanjila je AUC alpelisiba, što može smanjiti djelotvornost alpelisiba. Istodobnu primjenu alpelisiba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin, gospina trava [*Hypericum perforatum*]) treba izbjegavati i potrebno je razmotriti odabir zamjenskog lijeka za istodobnu primjenu s alpelisibom, bez ili s minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4.

Lijekovi kojima alpelisib može promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Nije potrebna prilagodba doze kada se alpelisib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 (npr. everolimus, midazolam), supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid), supstratima CYP2C9 (npr. varfarin) ili supstratima CYP2C19 (npr. omeprazol). Za supstrate CYP2B6 (npr. bupropion) nisu uočene relevantne promjene u izloženosti prilikom istodobne primjene s alpelisibom, međutim rezultati se trebaju razmatrati s oprezom zbog ograničenih podataka (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena alpelisiba s everolimusom, osjetljivim supstratom CYP3A4, potvrdila je da nema klinički značajnih PK interakcija (smanjenje AUC-a za 11,2 %) između alpelisiba i supstrata CYP3A4. Nije uočena promjena u izloženosti everolimusu pri dozama alpelisiba u rasponu od 250 do 300 mg.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s alpelisibom povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max}, u usporedbi s primjenom samog S-varfarina, što ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

Tvari koje su supstrati transportera

In vitro ispitivanja ukazala su na to da alpelisib (i/ili njegov metabolit BZG791) ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijeka OAT3 te crijevnog BCRP-a i P-gp-a. Alpelisib se mora oprezno primjenjivati u kombinaciji s osjetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks zato što bi alpelisib mogao povećati sistemsku izloženost tim supstratima.

Hormonski kontraceptivi

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu potencijala interakcije između alpelisiba i hormonskih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih zdravih dobrovoljaca i oboljelih od raka (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja. S obzirom da trenutno nije poznato može li alpelisib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva, žene koje koriste hormonske kontraceptive moraju također koristiti metodu barijere.

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa dok uzimaju Vioice i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alpelisiba u trudnica. Međutim, mehanizam djelovanja alpelisiba ukazuje na rizik od urođenih anomalija. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Vioice se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alpelisibom.

Prije početka liječenja lijekom Vioice potrebno je provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alpelisib u majčino mlijeko.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave u dojenčadi, preporučuje se da žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Vioice.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učincima alpelisiba na plodnost. Na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i plodnosti u životinja, alpelisib može smanjiti plodnost u muškaraca i žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vijolice malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i zamagljen vid javljali su se u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se mogu javiti u bolesnika liječenih lijekom Vijolice. Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako osjećaju umor ili zamagljeni vid tijekom liječenja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odraslih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije, najčešće nuspojave (svih stupnjeva) bile su hiperglikemija (27,8 %), proljev (27,8 %), glavobolja (22,2 %), stomatitis (16,7 %), alopecija (16,7 %), dermatitis (16,7 %), suha koža (16,7 %) i mučnina (11,1 %). Nuspojave 3.-4. stupnja bile su sniženi fosfat u krvi (11,1 %), dehidracija (5,6 %), povišeni kreatinin u krvi (5,6 %) i povišena glukoza (5,6 %). Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su dehidracija (5,6 %) i hiperglikemija (5,6 %). Nuspojava alopecija (svih stupnjeva) dovela je do smanjenja doze (5,6 %). Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene (svih stupnjeva) bile su povraćanje (5,6 %), mučnina (5,6 %), suhoća sluznice (5,6 %) i glavobolja (5,6 %).

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije, najčešće nuspojave (svih stupnjeva) bile su stomatitis (23,1 %) i proljev (12,8 %). Nije prijavljena nijedna nuspojava 3. - 4. stupnja. Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su povraćanje (2,6 %) i dehidracija (2,6 %). Nuspojave (svih stupnjeva) koje su dovele do privremenog prekida primjene lijeka bile su povraćanje (2,6 %) i dehidracija (2,6 %).

Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II (svih stupnjeva) bile su bol u abdomenu (33,7 %), glavobolja (30,3 %), proljev (28,1 %) i povraćanje (24,7 %). Nuspojave 3.-4. stupnja bile su povišena lipaza (3,4 %), smanjeni apetit (1,1 %) i proljev (1,1 %). Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su proljev (1,1 %), glavobolja (1,1 %) i osip (1,1 %). Do privremenih prekida primjene zbog nuspojave došlo je u 9,0 % bolesnika; najčešće nuspojave zbog kojih je bilo potrebno privremeno prekinuti primjenu bile su povraćanje (2,2 %), osip (2,2 %) i proljev (2,2 %). Nuspojave koje su dovele do trajne obustave primjene (svih stupnjeva) bile su alopecija (2,2 %) i smanjeni apetit (1,1 %).

Tablični popis nuspojave

Popis nuspojave temelji se na podacima iz ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije u 18 odraslih i 39 pedijatrijskih bolesnika, koji su bili liječeni alpelisibom u sklopu programa milosrdne primjene s inicijalnom početnom dozom od 250 mg u odraslih bolesnika i 50 mg u pedijatrijskih bolesnika. Medijan trajanja izloženosti bio je 42 mjeseca (raspon: od 3,4 do 74,8 mjeseci). Popis nuspojave temelji se i na podacima iz intervencijskog kliničkog ispitivanja faze II u 89 pedijatrijskih bolesnika (uključujući 82 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina i 7 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina), koji su se liječili alpelisibom uz inicijalnu početnu dozu od 50 mg, s medijanom trajanja izloženosti od približno 30 mjeseci. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine prema učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 8 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Vioice

Nuspojava	Objedinjeni podaci iz retrospektivnog razdoblja ispitivanja EPIK-P1 i EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Najviša kategorija učestalosti kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika
	Odrasli bolesnici N = 18	Pedijatrijski bolesnici N = 39	Pedijatrijski bolesnici N = 89	
	Svi stupnjevi n (%)	Svi stupnjevi n (%)	Svi stupnjevi n (%)	
Poremećaji imunosnog sustava				
Preosjetljivost [#]	-	-	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Hiperglikemija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Vrlo često
Smanjeni apetit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Vrlo često
Dehidracija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Često
Poremećaji živčanog sustava				
Glavobolja	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava				
Proljev	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Vrlo često
Povraćanje	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Vrlo često
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Vrlo često
Mučnina	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Vrlo često
Bol u abdomenu	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Osip ³	-	-	10 (11,2)	Vrlo često
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Vrlo često
Suha koža	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Vrlo često
Alopecija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Vrlo često
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Često
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Suhoća sluznice ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Često
Pretrage⁷				
Sniženi fosfati u krvi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Vrlo često
Sniženi kalcij u krvi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Vrlo često
Povišeni kreatinin u krvi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Vrlo često
Povišeni glikozilirani hemoglobin ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Vrlo često
Povišena glukoza	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Vrlo često
Povišena lipaza ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Vrlo često
Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 4.03.				
¹ Podaci iz ispitivanja EPIK-P2 odnose se na razdoblje liječenja alpelisibom koje uključuje pedijatrijske bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu alpelisiba, uključujući i one koji su prešli s placeba na alpelisib nakon 16-tjednog placebom kontroliranog razdoblja.				
² Hiperglikemija: uključuje hiperglikemiju, povišeni glikolizirani hemoglobin i povišenu glukozu u krvi.				
³ Osip: uključujući osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip i papularni osip. Osip je bio zabilježen u 13,8 % odraslih bolesnika liječeni nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg u EPIK-P2.				
⁴ Dermatitis: uključujući dermatitis, izbijanje kožnih promjena izazvano lijekom i ekcem.				
⁵ Akne: uključujući akne i akneiformni dermatitis.				
⁶ Suhoća sluznice: uključujući suha usta i vulvovaginalnu suhoću.				
⁷ Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika koji su imali najlošija laboratorijska mjerenja nakon početnih vrijednosti.				
⁸ Za ovaj parametar korištene su korigirane vrijednosti kalcija.				
⁹ Nije dostupan stupanj prema CTCAE-u.				
¹⁰ Povišena lipaza bila je zabilježena u 23,8 % odraslih bolesnika liječenih nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg u EPIK-P2.				
* Četrdeset bolesnika u EPIK-P3 nastavilo se liječiti alpelisibom u prospektivnom razdoblju. Dodatni podaci o sigurnosti iz 3-godišnje analize prospektivnog razdoblja EPIK-P3, s dodatnim medijanom trajanja izloženosti od 39,1 mjesec (raspon: od 17-42 mjeseca) nisu pokazali dodatne nuspojave ili klinički relevantna odstupanja u laboratorijskim pretragama.				
# Uzete su u obzir nuspojave zabilježene izvan sigurnosne populacije u ispitivanjima EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Učestalost je procijenjena iz ispitivanja EPIK-P2 prema Smjernicama za SmPC iz 2009., dio 4.8. <i>Nuspojave iz spontanijh prijavi.</i>				

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Kod bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije koji su imali najmanje jedan događaj proljeva (10/57), medijan vremena do nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 61,3 tjedna (raspon: od 3,3 do 123,1 tjedan) u odraslih bolesnika te 12,4 tjedna (raspon: od 2,4 do 133,4 tjedna) u pedijatrijskih bolesnika. Proljev 2. stupnja (najviši zabilježeni stupanj) prijavljen je u 2,6 % pedijatrijskih bolesnika. Antidijaroici su se primjenjivali u 11,1 % odraslih bolesnika radi ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.2).

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II koji su imali najmanje jedan događaj proljeva (25/89), medijan vremena do nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 14,1 tjedan (raspon: od 0,1 do 71,1 tjedan). Proljev 2. i 3. stupnja prijavljen je u 3,4 %, odnosno 1,1 % bolesnika. Najviši zabilježeni stupanj bio je 3. stupanj. Antidijaroici su se primjenjivali u 13,5 % pedijatrijskih bolesnika radi ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.2).

Alopecija

U odraslih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije koji su imali najmanje jedan događaj alopecije (3/18), medijan vremena do nastupa alopecije bilo kojeg stupnja bio je 31,6 tjedana (raspon: od 13,0 do 34,0 tjedna). U odraslih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II liječenih nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg, alopecija je prijavljena u 36,3 % bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II koji su imali najmanje jedan događaj alopecije (11/89), medijan vremena do nastupa alopecije bilo kojeg stupnja bio je 40,4 tjedna (raspon: od 3,6 do 110,6 tjedana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nuspojave povezane s predoziranjem u onkološkom liječenju u skladu su sa sigurnosnim profilom alpelisiba i uključivale su hiperglikemiju, mučninu, asteniju i osip.

Zbrinjavanje

Potrebno je primijeniti opće simptomatske i potporne mjere u svim slučajevima predoziranja gdje je to nužno. Nema poznatog antidota za Vioice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), ATK oznaka: L01EM03

Mehanizam djelovanja

Alpelisib je α -specifični inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K α) klase I. Mutacije dobijanja funkcije (engl. *gain-of-function mutations*) u genu koji kodira katalitičku α -podjedinicu PI3K (PIK3CA) dovode do aktiviranja PI3K α i AKT-a signalnog puta, transformacije stanica i stvaranja tumora u *in vitro* i *in vivo* modelima.

Utvrđeno je da somatske aktivirajuće mutacije u genu PIK3CA, koje dovode do mozaicizma, uzrokuju spektar poremećaja prekomjernog rasta i malformacija koji uključuje široku skupinu klinički prepoznatljivih poremećaja poznatih pod nazivom PROS.

Klinička djelotvornost i sigurnost

EPIK-P1

Vijoice se ocjenjivao u ispitivanju s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije u 57 bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju PROS i primali su Vijoice u sklopu programa milosrdne primjene lijeka. Prikadni bolesnici imali su kliničke manifestacije PROS-a za koje je ordinirajući liječnik procijenio da su teške ili opasne po život i zahtijevaju liječenje te dokumentirane dokaze mutacije u genu PIK3CA.

EPIK-P1 je uključivao 18 odraslih bolesnika za koje je preporučena doza lijeka Vijoice bila 250 mg. Ispitivanje je uključivalo i 39 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do < 18 godina), od kojih je 35 primalo preporučenu početnu dozu lijeka Vijoice od 50 mg. U 25,6 % pedijatrijskih bolesnika bilo je potrebno barem jedno povećanje doze lijeka Vijoice tijekom ispitivanja.

Kod uključivanja u ispitivanje, medijan dobi bolesnika iznosio je 14 godina (raspon: od 2 do 50 godina). Od bolesnika, 19,3 % bilo je u dobi od 2 do < 6 godina, 21,1 % od 6 do < 12 godina, 28,1 % od 12 do < 18 godina, a 31,6 % u dobi $\geq$ 18 godina; 57,9 % bolesnika bilo je ženskog spola. Od uključenih bolesnika, 93,0 % imalo je urođeni prekomjerni rast, a 7,0 % prekomjerni rast s nastupom u ranoj dječjoj dobi. Bolesnici su imali heterogene manifestacije PROS-a, uključujući: urođeni prekomjerni lipomatozni rast s vaskularnim anomalijama, epidermalne nevuse, sindrom skolioze / skeletnih i spinalnih anomalija (engl. *congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome, CLOVES*; 73,7 %), polimikrogiriju s megalencefalijsko-kapilarnim malformacijama (engl. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP*; 14,0 %), Klippel-Trenaunay sindrom (KTS; 8,8 %), facijalnu infiltrirajuću lipomatozu (FIL; 5,3 %), megalencefalijsko-kapilarne malformacije (engl. *megalencephaly-capillary malformation, MCM*; 1,8 %) i ostale oblike (3,5 %). Sedam posto (7,0 %) bolesnika imalo je istovremene manifestacije CLOVES-a i MCAP-a.

Medijan trajanja izloženosti lijeku Vijoice iznosio je 18,1 mjesec (raspon: od 3,4 do 49,9 mjeseci) u svih bolesnika, 19,2 mjeseca (raspon: od 8 do 49,9 mjeseci) u odraslih bolesnika te 18 mjeseci (raspon: od 3,4 do 41,8 mjeseci) u pedijatrijskih bolesnika. Sedamdeset devet posto (78,9 %) svih bolesnika, 83,3 % odraslih bolesnika i 76,9 % pedijatrijskih bolesnika primalo je Vijoice više od 12 mjeseci.

Glavna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bila je udio bolesnika s radiološkim odgovorom u 24. tjednu, utvrđeno neovisnim centralnim radiološkim pregledom (engl. *independent central radiology review*, ICRR), pri čemu je radiološki odgovor bio definiran kao postizanje smanjenja za $\geq 20\%$ u ukupnom volumenu mjerljivih ciljanih lezija (1 do 3 lezije) u odnosu na početnu vrijednost, pod uvjetom da nijedna pojedinačna ciljana lezija nije imala povećanje $\geq 20\%$ u odnosu na početnu vrijednost te u odsutnosti progresije neciljanih lezija i bez pojave novih lezija.

Dodatne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), definirano kao vrijeme od prvog dokumentiranog odgovora do datuma prve dokumentirane progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka.

Rezultati za djelotvornost u odraslih, pedijatrijskih i svih bolesnika prikazani su u Tablici 9. Primarna analiza provedena je na podskupini populacije za ispitivanje djelotvornosti (N = 37), koja je obuhvaćala 32 bolesnika bez izostalih odgovora u 24. tjednu (analiza potpunih slučajeva).

Tablica 9 Sažetak rezultata za djelotvornost u ispitivanju EPIK-P1

Parametri djelotvornosti	Odrasli bolesnici	Pedijatrijski bolesnici	Svi bolesnici
Primarna analiza^{1,2}			
Bolesnici s odgovorom u 24. tjednu, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Trajanje odgovora (DOR)			
Medijan u mjesecima (raspon)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 mjeseci	40	71	58
% ≥ 12 mjeseci	20	71	50
NR (engl. <i>not reached</i>): nije postignuto			
+: cenzurirano opažanje			
¹ Na početku je 81 % bolesnika imalo 1 ciljanu leziju, 16 % je imalo 2 ciljane lezije, a 3 % je imalo 3 ciljane lezije.			
² Utvrđeno ICRR-om.			

Dva pedijatrijska bolesnika trebala su kirurški zahvat zbog kliničke progresije bolesti (koja nije bila radiološki potvrđena) nakon 24. tjedna. Nijedan bolesnik nije razvio novu leziju dok je primao Vioice tijekom ispitivanja. Na kraju ispitivanja je 91,2 % svih bolesnika (88,9 % odraslih bolesnika i 92,3 % pedijatrijskih) još uvijek primalo Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 je muticentrično, otvoreno, intervencijsko ispitivanje faze II (kojem je prethodilo retrospektivno neintervencijsko razdoblje) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim ili po život opasnim komplikacijama PROS-a koji su primali Vioice u sklopu programa milosrdne primjene, sudjelovali u ispitivanju EPIK-P1 i nastavili primati liječenje alpelisibom nakon završetka EPIK-P1. Ovo je prvenstveno bilo ispitivanje sigurnosti u kojem su neki ishodi djelotvornosti bili uključeni kao sekundarne mjere ishoda. Medijan trajanja izloženosti lijeku Vioice iznosio je 6,7 godina (raspon: od 0,4 do 9,5).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vioice u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju PROS-a prema pedijatrijskom planu ispitivanja (engl. *paediatric investigation plan*, PIP) P/0412/2022, za prihvaćenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alpelisiba u obliku filmom obloženih tableta ispitivana je u bolesnika s PROS-om u dobi od 2 i više godina uz režim peroralne primjene doze od 50 mg do 250 mg na dan u stanju sitosti.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene alpelisiba uz hranu, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) bio je 3,0 sata. Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba u visokim dozama i Vijoice se mora uzimati odmah nakon obroka u približno isto vrijeme svakoga dana (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Relativna bioraspoloživost

Nije dokazano da je zdrobljena filmom obložena tableta primijenjena u obliku oralne suspenzije u vodi bioekvivalentna čitavoj filmom obloženoj tableti. Međutim, u komparativnom ispitivanju relativne bioraspoloživosti pri dozi od 300 mg preporučenoj za onkološko liječenje, suspenzija sa zdrobljenim tabletama pokazala je sličnu izloženost kao i čitave tablete (omjer C_{max} 1,00; omjer AUC 0,96), što ukazuje da nema klinički relevantnih razlika u izloženosti.

Alpelisib 50 mg filmom obložene tablete su bioekvivalentne alpelisib 50 mg granulama u stanju sitosti nakon LFLC obroka, što ukazuje da nema klinički relevantne razlike u stopi i opsegu apsorpcije alpelisiba iz ovih dvaju farmaceutskih oblika kada se primjenjuju uz obrok.

Učinak hrane

Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba u visokim dozama. U zdravih odraslih dobrovoljaca nakon jednokratne peroralne doze alpelisiba od 300 mg koja se preporučuje za onkološko liječenje, u usporedbi sa stanjem natašte, obrok visokog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *high-fat high-calorie*, HFHC) povećao je AUC_{inf} za 73 % i C_{max} za 84 %, dok je LFLC obrok povećao AUC_{inf} za 77 % i C_{max} za 145 %. Povećanje gastrointestinalne topljivosti zbog žuči, koja se izlučuje nakon unosa hrane neovisno o sadržaju masnoća ili kalorija u obroku, mogući je uzrok učinka hrane.

Nije opažen nikakav klinički relevantan učinak hrane na farmakokinetiku alpelisiba nakon jednokratne peroralne doze od 50 mg alpelisiba u obliku granula uzete uz LFLC obrok u usporedbi s primjenom natašte (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Vijoice 50 mg granule u vrećici).

Distribucija

Alpelisib se umjereno veže za proteine uz vrijednost slobodne frakcije od 10,8 % neovisno o koncentraciji. Alpelisib se podjednako raspodijelio između eritrocita i plazme uz srednji *in vivo* omjer krv-plazma od 1,03. S obzirom na to da je alpelisib supstrat ljudskih efluksnih transportera, ne očekuje se prodiranje kroz krvno-moždanu barijeru. Populacijskim PK modeliranjem procijenjen je volumen distribucije alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne doze (V_{ss}/F) na približno 136 litara u referentnog bolesnika s PROS-om (žensko, normalna bubrežna funkcija, 61 kg).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje metabolita hidrolize BZG791 kemijskom hidrolizom i enzimskom hidrolizom amida bio glavni metabolički put, praćen hidroksilacijom posredovanom enzimom CYP3A4. Hidroliza alpelisiba odvija se sistemski kemijskom razgradnjom i enzimskom hidrolizom putem ubikvitarno eksprimiranih enzima visokog kapaciteta (esteraze, amidaze, kolinesteraza) koji nisu ograničeni na jetru. Metaboliti posredovani enzimom CYP3A4 i glukuronidi iznosili su ~15 % doze; BZG791 je predstavljao ~40 - 45 % doze. Ostatak doze, koji je pronađen kao nepromijenjen alpelisib u urinu i stolici, bio je ili izlučen kao alpelisib ili nije bio apsorbiran.

Eliminacija

Populacijskim PK modeliranjem procijenjeno je da poluvijek eliminacije alpelisiba iznosi 7,7 sati za referentnog bolesnika s PROS-om (žensko, normalna bubrežna funkcija, 61 kg).

U ispitivanju masene bilance u ljudi, nakon peroralne primjene, alpelisib i njegovi metaboliti bili su prvenstveno pronađeni u stolici (81,0 %) kao alpelisib, ili su se metabolizirali u BZG791. Izlučivanje putem urina je neznatno (13,5 %), uz nepromijenjeni alpelisib (2 %). Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C]-alpelisiba, 94,5 % ukupne primijenjene radioaktivne doze izlučeno je u roku od 8 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je za raspon doza između 30 i 450 mg farmakokinetika u stanju sitosti linearna u odnosu na dozu i vrijeme. Nakon višekratnih doza, izloženost alpelisibu (AUC) u stanju dinamičke ravnoteže samo je malo viša nego kod jednokratne doze, uz prosječnu akumulaciju od 1,3 do 1,5 uz režim svakodnevnog doziranja.

Metabolička interakcija

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena ponovljenih doza alpelisiba 300 mg s jednokratnom dozom osjetljivih supstrata CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion), primijenjenih u obliku koktela, pokazala je da ne postoji klinički značajna PK interakcija. Podaci za supstrat CYP2B6 (bupropion) trebaju se interpretirati s oprezom zbog male veličine uzorka.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s ponovljenim dozama alpelisiba 300 mg u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max} , u usporedbi s primjenom samog S-varfarina. To ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod primjene s osjetljivim supstratom CYP3A4 i P-gp-a everolimusom, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, AUC se smanjio za 11,2 %. Ne očekuje se nikakva klinički značajna promjena kao rezultat interakcije sa supstratima CYP3A4.

Induktori CYP3A4

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod istodobne primjene alpelisiba i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, potvrđena je klinički značajna PK interakcija između alpelisiba i snažnih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Interakcija temeljena na transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, inhibicija transportera organskih aniona OAT3 u bubregu putem alpelisiba (i/ili njegovog metabolita BZG791) ne može se isključiti u bolesnika pri terapijskoj dozi.

Alpelisib je pokazao samo slabu *in vitro* inhibiciju prema ubikvitarno eksprimiranim efluksnim prijenosnicima (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier* prijenosnicima na ulaznom dijelu jetre (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i *solute carrier* prijenosnicima u bubregu (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Budući da su sistemske koncentracije nevezanog lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (ili koncentracije na ulaznom dijelu jetre) pri terapijskoj dozi i najvećoj podnošljivoj dozi značajno niže od eksperimentalno utvrđenih inhibitornih konstanti nevezanog lijeka ili IC_{50} , inhibicija neće dovesti do kliničke značajnosti. Zbog visokih koncentracija alpelisiba u crijevnom lumenu, učinak na crijevni P-gp i BCRP ne može se u potpunosti isključiti.

Posebne populacije

Učinak dobi i spola

Populacijske PK analize temeljene na podacima dobivenim od odraslih bolesnika oboljelih od raka te od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om pokazale su kako se ne očekuje da će učinci dobi i spola na sistemska izloženost alpelisibu zahtijevati prilagodbu doze.

Učinak tjelesne težine

Populacijske PK analize temeljene na podacima dobivenim od odraslih bolesnika oboljelih od raka te od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om pokazale su da se prividni klirens alpelisiba i volumen distribucije povećavaju s tjelesnom težinom. Kao rezultat, niža tjelesna težina je povezana s višom sistemskom izloženosti, dok je viša tjelesna težina povezana s nižom izloženosti uz istu dozu. Na temelju dostupnih podataka, jačina ovog učinka se ne smatra klinički značajnom te ne zahtijeva prilagodbu doze u odraslih osoba s PROS-om.

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Uočeni PK podaci u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s PROS-om ukazuju na jasan učinak tjelesne težine na izloženost alpelisibu. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina liječenih alpelisibom 50 mg jednom dnevno, srednja vrijednost AUC_{24h} u stanju dinamičke ravnoteže smanjila se s približno 7250 ng·h/ml u bolesnika < 30 kg na 2540 ng·h/ml u bolesnika ≥ 60 kg (≈ 65 % smanjenje), dok se srednja vrijednost $C_{max,ss}$ smanjila s približno 747 ng/ml na 300 ng/ml (≈ 60 % smanjenje).

Farmakokinetika alpelisiba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena.

Starije osobe

Na temelju populacijske PK analize u bolesnika s rakom i bolesnika s PROS-om koja je uključivala 174 oboljelih od raka u dobi od 65 i više godina, pri čemu je najviša dob bila 87 godina, ne predviđa se nikakav klinički relevantan učinak dobi na sistemska izloženost alpelisibu. Nema dostupnih PK podataka za starije bolesnike s PROS-om.

Rasna/etnička pripadnost

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om, koja je obuhvatila 542 bolesnika bijele rase, 107 Azijata, 12 bolesnika koji su bili crnci ili Afroamerikanci, 21 bolesnika druge rase i 15 bolesnika nepoznate rase, pokazuje da nema klinički relevantnih učinaka rasne pripadnosti na sistemska izloženost alpelisibu.

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om, koja je obuhvatila 105 bolesnika hispanskog ili latinoameričkog podrijetla, 523 bolesnika koji nisu hispanskog ili latinoameričkog podrijetla te 69 bolesnika nepoznate etničke pripadnosti, pokazuje da nema klinički relevantnih učinaka etničke pripadnosti na sistemska izloženost alpelisibu.

Oštećenje funkcije jetre

PK ispitivanje u odraslih ispitanika s normalnom ili oštećenom funkcijom jetre ukazala je na to da umjereno i teško oštećenje funkcije jetre nema klinički značajan učinak na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, vršna izloženost alpelisibu bila je usporediva onoj u zdravih ispitanika (omjer geometrijske sredine [engl. *geometric mean ratio*, GMR] $C_{\max} = 1,00$), dok je ukupna izloženost alpelisibu bila približno 26 % viša (GMR $AUC_{\text{last}} = 1,26$, GMR $AUC_{\text{inf}} = 1,25$).

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om koja je uključivala 433 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CLcr] ≥ 90 ml/min), 198 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) i 66 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²), pokazuje da blago i umjereno oštećenje nemaju učinak na izloženost alpelisibu koji bi zahtijevao prilagodbu doze. Nema PK podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Većina opaženih učinaka alpelisiba bila je povezana s farmakološkom aktivnošću alpelisiba kao p110 α -specifičnog inhibitora PI3K puta, kao što je utjecaj na homeostazu glukoze koji rezultira hiperglikemijom te rizik od povišenog krvnog tlaka. Koštana srž i limfoidno tkivo, gušterača i neki reproduktivni organi u oba spola bili su glavni ciljni organi za štetne događaje. U 4- ili 13-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim u štakora starih 8 do 10 tjedana opaženi su degenerativni učinci na sjekutićima i ploči rasta kostiju. Pri razini bez opaženih štetnih događaja (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u 4-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, razine izloženosti bile su 1,3 puta veće od procijenjene izloženosti (AUC) u odraslih bolesnika uz preporučenu dozu od 250 mg/dan te 2,5 puta veće u pedijatrijskih bolesnika uz preporučenu dozu od 50 mg/dan. U 13-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, razine izloženosti bile su 0,2 puta procijenjena izloženost (AUC) u odraslih bolesnika uz preporučenu dozu od 250 mg/dan te 0,3 puta procijenjena izloženost (AUC) u pedijatrijskih bolesnika uz preporučenu dozu od 50 mg/dan. Učinci na koštanu srž, ploče rasta kostiju, sjekutiće i limfoidno tkivo uglavnom su bili reverzibilni nakon prestanka liječenja. Učinci na gušteraču i reproduktivne organe nisu se potpuno povukli, ali su pokazali tendenciju povlačenja. U eksplorativnim ispitivanjima u štakora pronađen je dokaz upalnih promjena kože. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, štetni događaji su bili opaženi uz klinički relevantne doze na temelju AUC-a.

Kardiovaskularna sigurnosna farmakologija

In vitro inhibicija hERG kanala (IC₅₀ od 9,4 μ M, što odgovara približno 4,2 μ g/ml slobodnog lijeka) pokazala se pri koncentracijama ~21 put odnosno ~31 put višim od procijenjene najviše (vršne) koncentracije nevezanog alpelisiba u plazmi u ljudi pri preporučenim najvišim dozama alpelisiba za odrasle i pedijatrijske bolesnike od 250 mg/dan (odrasli), odnosno 50 mg/dan (u dobi od 2 do 5 godina). Nije uočen nikakav relevantan elektrofiziološki učinak u pasa.

Kancerogenost i genotoksičnost

Alpelisib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom u štakora kada se primjenjivao oralnom sondom svakodnevno u dozama do 4 mg/kg (otprilike 0,3 puta kliničke izloženosti u bolesnika pri najvišoj preporučenoj dozi od 250 mg/dan na temelju AUC-a).

Rezultati standardnih *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti s alpelisibom bili su negativni. Alpelisib nije bio genotoksičan u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u štakora s integriranom mikronukleusnom analizom do razina izloženosti otprilike 2,6 odnosno 5,0 puta većim od procijenjene izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi alpelisiba od 250, odnosno 50 mg/dan.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tijekom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost. U štakora i kunića su nakon prenatalne izloženosti alpelisibu opažene povećane incidencije pred- i postimplantacijskih gubitaka, smanjene fetalne težine i povećane incidencije fetalnih abnormalnosti (povećani moždani ventrikul, smanjena osifikacija kostiju i malformacije skeleta) kod izloženosti nižih od prosječne izloženosti očekivane za odrasle bolesnike koji se liječe s 250 mg/dan alpelisiba, što upućuje na potencijalni klinički značaj.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opaženi su štetni događaji u reproduktivnim organima, kao što su vaginalna ili uterina atrofija i varijacije estrusnog ciklusa u štakora, smanjenja težine prostate i testisa u štakora i pasa te atrofija prostate u pasa pri klinički relevantnim dozama na temelju AUC-a.

U ispitivanjima plodnosti provedenim u mužjaka i ženki štakora uočeni su slični učinci. U ženki su opaženi povećani pre- i post-implantacijski gubici, što je dovelo do smanjenog broja implantacijskih mjesta i živih embrija, pri razinama izloženosti (AUC) otprilike dvostruko većim od one pri preporučenoj dozi za odrasle od 250 mg/dan. U mužjaka, plodnost i reproduktivna sposobnost, uključujući broj spermija i parametre pokretljivosti, nisu bili zahvaćeni pri razinama izloženosti ekvivalentnima procijenjenoj izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi za odrasle od 250 mg/dan. Međutim, pri razinama izloženosti (AUC) od ili ispod preporučene doze za odrasle od 250 mg/dan, smanjila se težina pomoćnih žlijezda (sjemenih mjehurića, prostate) što je mikroskopski koreliralo s atrofijom prostate i/ili smanjenom sekrecijom iz sjemenih mjehurića.

Fototoksičnost

In vitro test fototoksičnosti na staničnoj liniji mišjih fibroblasta, Balb/c 3T3, nije utvrdio relevantan fototoksični potencijal za alpelisib.

Ispitivanja na mladim životinjama

U 9-tjednom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima započetom u životinja starih 7 dana, NOAEL od 6 mg/kg/dan rezultirao je nižim razinama izloženosti (AUC) nego u pedijatrijskih bolesnika pri preporučenoj dozi od 50 mg/dan. Pri dozi od 20 mg/kg/dan (2,2 do 4,2 puta većoj od procijenjene izloženosti [AUC] u pedijatrijskih bolesnika pri preporučenoj dozi od 50 mg/dan), uočeni su štetni i nepovratni učinci na bubrege, uključujući minimalno do umjereno povećano vaskularno/perivaskularno taloženje izvanstaničnog matriksa u malim žilama te minimalnu do umjerenu tubularnu degeneraciju/regeneraciju u bubrežnoj papili i meduli. Na kraju razdoblja oporavka uočene su korelirajuće minimalno više koncentracije dušika iz uree. Ne očekuje se da će ovi učinci biti klinički značajni u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, na temelju usporedbe postnatalnog razvoja bubrega između vrsta.

Dodatno, niža tjelesna težina, smanjeni porast tjelesne težine, odgođeno spolno sazrijevanje u mužjaka i smanjenje duljine bedrene kosti bili su uočeni pri 20 mg/kg/dan. Nisu zabilježeni histopatološki nalazi u kostima (uključujući ploču rasta).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460)
manitol (E421)
natrijev škroboglikolat
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172), vrijedi samo za jačine 50 mg i 200 mg
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/alu (poli(vinilklorid)/poli(klorotrifluoroetilen)/aluminij) blister zatvoren u blister kartici koja sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Vijojice 50 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 28 filmom obloženih tableta.

Vijojice 125 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 28 filmom obloženih tableta.

Vijojice 50 mg i 200 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 56 filmom obloženih tableta (28 od 50 mg i 28 od 200 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu lijeka Vioice u obliku oralne suspenzije

Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, Vioice se može pripremiti u obliku oralne suspenzije i uzimati s hranom (vidjeti dio 4.2):

- Stavite Vioice tabletu (tablete) u šalicu s 50 do 150 ml vode i pustite da odstoji oko 5 minuta prije nego što je (ih) zdrobite. Suspenziju pravite samo s vodom.
- Zdrobite tabletu (tablete) žlicom i miješajte dok ne dobijete oralnu suspenziju.
- Primijenite oralnu suspenziju odmah nakon pripreme.
- Nakon primjene oralne suspenzije, dodajte oko 20 do 50 ml vode u istu šalicu. Promiješajte istom žlicom kako biste ponovo suspendirali eventualne preostale čestice i popijte cijeli sadržaj šalice. Ako ostane još čestica, ponovite ovaj korak.
- Bacite oralnu suspenziju ako se ne primijeni u roku od 60 minuta od pripreme.

Upute za pripremu i primjenu lijeka Vioice putem sonde za hranjenje

Za bolesnike koji ne mogu gutati, Vioice se može primijeniti putem sonde za hranjenje. Vioice filmom obložene tablete trebaju se pripremiti kao suspenzija i primijeniti putem silikonske ili poliuretanske nazogastrične sonde promjera 5 - 12 Fr (najveća ispitivana duljina sonde: 160 cm) ili putem silikonske želučane sonde promjera 12 - 24 Fr (najveća ispitivana duljina sonde: 3,5 cm) (vidjeti dio 4.2).

Vioice tablete trebaju se pripremiti u obliku suspenzije na sljedeći način:

- Stavite Vioice tabletu (tablete) u šalicu s približno 40 ml vode i pustite da odstoji oko 5 minuta prije nego što je (ih) zdrobite. Suspenziju pravite samo s vodom.
- Zdrobite tabletu (tablete) žlicom i miješajte dok ne dobijete oralnu suspenziju.
- Odmah nakon pripreme izvucite suspenziju iz šalice u štrcaljku i primijenite putem sonde za hranjenje.
- Nakon primjene suspenzije putem sonde za hranjenje, dodajte oko 40 ml vode u istu šalicu. Promiješajte tekućinu istom žlicom kako biste ponovno suspendirali preostale čestice. Izvucite sadržaj čašice u istu štrcaljku i primijenite ga putem sonde za hranjenje. Ako ostane još čestica, ponovite ovaj korak.
- Bacite suspenziju ako se ne primijeni u roku od 60 minuta od pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 50 mg alpelisiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u vrećici (granule).

Bijela do gotovo bijela rastresita mješavina praška i granula.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vijoice je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 i više godina s teškim ili po život opasnim manifestacijama spektra poremećaja prekomjernog rasta povezanih s PIK3CA (engl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) kojima je potrebna sistemska terapija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Vijoice mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju PROS-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza u odraslih bolesnika je 250 mg jedanput na dan. Liječenje treba trajno obustaviti ako dođe do progresije bolesti, pogoršanja simptoma vezanih uz PROS ili ako se pojavi neprihvatljiva toksičnost, prema procjeni liječnika koji provodi liječenje.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do ispod 18 godina)

Preporučena početna doza u pedijatrijskih bolesnika je 50 mg jedanput na dan. Liječenje treba trajno obustaviti ako dođe do progresije bolesti, pogoršanja simptoma vezanih uz PROS ili ako se pojavi neprihvatljiva toksičnost, prema procjeni liječnika koji provodi liječenje.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 6 godina potrebno je razmotriti povećanje doze na 125 mg jedanput na dan radi optimizacije odgovora (kliničkog/radiološkog) nakon 24 tjedna liječenja u dozi od 50 mg jedanput na dan. Kad pedijatrijski bolesnik napuni 18 godina, potrebno je razmotriti postupno povećanje doze do 250 mg. Preporučena povećanja doze prema dobnoj skupini navedena su u Tablici 1.

Tablica 1 Preporučene doze za pedijatrijsku populaciju (u dobi od 2 do ispod 18 godina)

Bolesnikova dob (godine)	Početna doza	Povećanje doze
2 do < 6	50 mg jedanput na dan	Nije primjenjivo
6 do < 18	50 mg jedanput na dan	125 mg jedanput na dan

Farmaceutski oblik granula u vrećici u jačini od 50 mg smije se koristiti samo za postizanje doze od 50 mg. Kod odraslih bolesnika, farmaceutski oblik granula u vrećici u jačini od 50 mg smije se koristiti samo u slučaju smanjenja doze (vidjeti Tablicu 2). Ne smije se kombinirati više vrećica granula od 50 mg da bi se dobila doza od 125 mg, 200 mg ili 250 mg.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, može se uzeti odmah nakon obroka unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan potrebno je preskočiti. Sljedećeg dana dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana te treba nastaviti s rasporedom doziranja sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, smanjiti dozu i/ili trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.

Preporučena smanjenja doze lijeka Vioice zbog nuspojava u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji navedena su u Tablici 2.

Tablica 2 Preporučena smanjenja doze lijeka Vioice zbog nuspojava u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Korak	Doza lijeka Vioice prije smanjenja doze	Smanjena doza lijeka Vioice
Odrasli bolesnici		
Prvo smanjenje doze	250 mg jedanput na dan	125 mg jedanput na dan
Drugo smanjenje doze	125 mg jedanput na dan	50 mg jedanput na dan
Pedijatrijski bolesnici		
Smanjenje doze	125 mg jedanput na dan	50 mg jedanput na dan
	50 mg jedanput na dan	Nije primjenjivo

Primjenu lijeka Vioice potrebno je trajno obustaviti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika koji ne mogu podnijeti 50 mg dnevno.

U Tablicama 3 do 6 naveden je sažetak preporuka za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajnu obustavu primjene lijeka Vioice radi zbrinjavanja specifičnih nuspojava. U planu zbrinjavanja za svakog bolesnika liječnik koji provodi liječenje treba se voditi kliničkom prosudbom, što uključuje i potvrdu laboratorijskih vrijednosti ako se to smatra potrebnim, na temelju procjene koristi/rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Hiperglikemija

Uvijek je potrebno razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije, a ono se i preporučuje za preddijabetičke bolesnike ili one kojima je vrijednost glukoze natašte > 250 mg/dl ili $13,9$ mmol/l, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) ≥ 30 ili su u dobi ≥ 75 godina.

Za bolesnike s dijabetesom uvijek je potrebno posavjetovati se s dijabetologom ili zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.

Tablica 3 Prilagodba doze i zbrinjavanje hiperglikemije

Vrijednosti glukoze natašte ¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike
Prilagodba doze i zbrinjavanje moraju se temeljiti samo na vrijednostima glukoze natašte (plazma/krv).	
1. stupanj $> \text{GGN}^*-160$ mg/dl ili $> \text{GGN}-8,9$ mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati liječenje peroralnim antidijabetikom ² .
2. stupanj $> 160-250$ mg/dl ili $> 8,9-13,9$ mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² . Odrasli bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili $8,9$ mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju^{2,3}, smanjiti dozu lijeka Vioice za 1 razinu doze i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte. Pedijatrijski bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili $8,9$ mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju^{2,3}, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do stupnja ≤ 1, a zatim nastaviti s primjenom lijeka u dozi od 50 mg i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte.

3. stupanj > 250-500 mg/dl ili > 13,9-27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju² i razmotriti dodatne antidijabetike kao što je inzulin³ na 1 - 2 dana dok se hiperglikemija ne povuče, prema kliničkoj indikaciji. Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti prikladnu terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti). Odrasli bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije^{2,3}, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. Pedijatrijski bolesnici: - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije kako bi se utvrdilo treba li liječenje lijekom Vioice ponovno nastaviti ili trajno obustaviti. - Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije^{2,3}, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. - Ako se ponovno pojavi hiperglikemija ≥ 3. stupnja, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice.
4. stupanj > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetičku terapiju^{2,3} (primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju [npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti]), ponovo provjeriti vrijednost glukoze natašte u roku od 24 sata te prema kliničkim indikacijama. - Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dl ili $\leq 27,8$ mmol/l, slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte za 3. stupanj. - Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice.
*GGN: gornja granica normale ¹ Razine glukoze natašte održavaju stupnjeve hiperglikemije prema CTCAE verziji 4.03 CTCAE (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave. ² Potrebno je započeti primjenu odgovarajućih antidijabetika, kao što su metformin u bolesnika u dobi ≥ 10 godina ili SGLT2 inhibitori ili senzibilizatori na inzulin (kao što su tiazolidindioni ili inhibitori dipeptidil peptidaze 4) u odraslih bolesnika te proučiti preporuke za doziranje i titraciju doze uključene u odgovarajuće informacije o lijeku zajedno s lokalnim smjernicama za liječenje dijabetesa. ³ Prema preporuci iz programa milosrdne primjene, inzulin se može koristiti 1 - 2 dana dok se hiperglikemija ne povuče. Međutim, to možda neće biti potrebno u većini slučajeva hiperglikemije uzrokovane alpelisibom, s obzirom na kratak poluvijek alpelisiba i očekivanje da će se razine glukoze normalizirati nakon privremenog prekida primjene lijeka Vioice.	

Osip

Može se razmotriti primjena peroralnog antihistaminika radi profilakse na početku liječenja lijekom Vioice. Uz to se preporučuju antihistaminici za zbrinjavanje simptoma osipa.

Potrebno je započeti liječenje topikalnim kortikosteroidima na prvi znak osipa, a sistemske kortikosteroide treba razmotriti u slučaju umjerenih do teških osipa. Ovisno o težini osipa moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice, smanjiti dozu ili ga trajno obustaviti, kako je opisano u Tablici 4. Ako se utvrdi da je dijagnoza teška kožna nuspojava, primjenu lijeka Vioice treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4 Prilagodba doze i zbrinjavanje osipa

Stupanj ¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike ²
Svi stupnjevi	Uvijek razmotriti savjetovanje s dermatologom.
1. stupanj (< 10 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom. Razmotriti dodavanje terapije peroralnim antihistaminikom radi zbrinjavanja simptoma. Ako se aktivni osip ne poboljša unutar 28 dana odgovarajućeg liječenja, dodati nisku dozu sistemskog kortikosteroida.
2. stupanj (10-30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Razmotriti liječenje niskom dozom sistemskog kortikosteroida. Ako se osip poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 10 dana, primjena sistemskih kortikosteroida se može obustaviti.
3. stupanj (npr. težak osip koji ne reagira na zbrinjavanje lijekovima) (> 30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice te započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim/sistemskim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Odrasli bolesnici: - Nakon što se osip poboljša do ≤ 1. stupnja, ponovno nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici: - Nakon što se osip poboljša do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg uz nastavak liječenja peroralnim antihistaminikom ili trajno obustaviti Vioice. - Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice ako: - je terapija antihistaminicima bila u tijeku u trenutku nastupa osipa i doza im se ne može povećati - se osip ≥ 3. stupnja ponovo javi.
4. stupanj (npr. teške bulozne, vezikulozne i ekfolijativne promjene na koži) (bilo koji % površine tijela povezan s ekstenzivnom superinfekcijom kod koje su indicirani intravenski antibiotici; posljedice opasne po život)	Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.

¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0.
² Antihistaminici primijenjeni prije nastupa osipa mogu smanjiti incidenciju i težinu osipa.

Proljev ili kolitis

U pedijatrijskih bolesnika potrebno je razmotriti savjetovanje s liječnikom iskusnim u liječenju gastrointestinalnih bolesti.

Tablica 5 Prilagodba doze i zbrinjavanje proljeva ili kolitisa

Stupanj ¹	Preporuke za odrasle i pedijatrijske bolesnike
1. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama.
2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, a zatim nastaviti primjenu lijeka Vioice u istoj dozi. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Odrasli bolesnici²: • U slučaju ponovne pojave ≥ 2. stupanj, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja, zatim nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici²: • U slučaju ponovne pojave ≥ 2. stupanj, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja, zatim nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Odrasli bolesnici^{2,3}: • Nakon što se poboljša do ≤ 1. stupnja, nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici^{2,3}: • Nakon što se poboljša do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg ili trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. • U slučaju ponovne pojave ≥ 3. stupanj, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice.
4. stupanj	Trajno prekinuti primjenu lijeka Vioice ³ .
¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0. ² Za kolitis 2. i 3. stupnja, razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima. ³ Za proljev 3. i 4. stupnja, bolesnike je potrebno zbrinuti prema lokalnom standardnom liječenju, što uključuje praćenje elektrolita, primjenu antiemetika i antidijaroika i/ili nadomještanje tekućine i elektrolita prema kliničkim indikacijama.	

Tablica 6 Prilagodba doze i zbrinjavanje ostalih toksičnosti (isključujući hiperglikemiju, osip i proljev ili kolitis)

Stupanj ¹	Preporuka za odrasle i pedijatrijske bolesnike
1. ili 2. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vioice. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama ^{2,3,4,5} .
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Odrasli bolesnici^{2,3}: - Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, nastaviti s lijekom Vioice u sljedećoj nižoj dozi. Pedijatrijski bolesnici^{4,5}: - Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, ili nastaviti s lijekom Vioice u dozi od 50 mg ili trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. - U slučaju ponovne pojave nuspojava ≥ 3. stupnja, razmotriti trajnu obustavu primjene lijeka Vioice. - Razmotriti savjetovanje s kvalificiranim liječnikom koji je stručnjak za predmetnu nuspojavu.
4. stupanj	Trajno obustaviti primjenu lijeka Vioice.
¹ Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 5.0 ² Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stupnja u odraslih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Ako dođe do oporavka unutar ≤ 14 dana, nastaviti s istom dozom. Ako dođe do oporavka nakon > 14 dana, nastaviti primjenu lijeka Vioice u sljedećoj nižoj dozi. ³ Kod pankreatitisa 2. i 3. stupnja u odraslih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja te ponovo nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Dopušteno je samo jedno smanjenje doze. Ako se ponovo javi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice. ⁴ Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stupnja u pedijatrijskih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do oporavka do ≤ 1. stupnja. Ako dođe do oporavka unutar ≤ 14 dana, nastaviti s istom dozom. Ako dođe do oporavka za > 14 dana, nastaviti primjenu lijeka Vioice u dozi od 50 mg (u bolesnika koji primaju doze od 125 mg ili 50 mg). ⁵ Kod pankreatitisa 2. i 3. stupnja u pedijatrijskih bolesnika, privremeno prekinuti primjenu lijeka Vioice do poboljšanja do ≤ 1. stupnja te ponovo nastaviti u dozi od 50 mg. Ako se ponovo pojavi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Vioice.	

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doziranja za bolesnike u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u ovoj populaciji, jer klinički podaci nisu dostupni.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja oštećenja funkcije jetre u odraslih ispitanika koji imaju normalnu ili oštećenu jetrenu funkciju, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke (engl. *pharmacokinetic*, PK) analize u odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) ili umjerenim (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kod bolesnika s teškim (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega, budući da nema iskustva s primjenom alpelisiba u toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vioice u djece u dobi < 2 godine nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Vijoice je namijenjen za primjenu kroz usta. Treba se uzimati odmah nakon obroka, otprilike u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dio 5.2).

Granule se mogu ili izravno usuti na jezik ili pomiješati s vodom, mlijekom, sokom od jabuke, jogurtom ili umakom od jabuke (pasirana jabuka) (vidjeti dio 6.6).

Jedna vrećica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Ne smije se koristiti samo dio količine granula iz vrećice za pripremu doze.

Vrećica se ne smije koristiti ako je zatvarač na vrećici oštećen.

Za bolesnike koji ne mogu gutati, Vijoice se može primijeniti putem sonde za hranjenje. Granule treba primijeniti putem nazogastrične sonde od silikona ili poliuretana promjera 8 - 12 Fr ili putem silikonske želučane sonde promjera 12 - 24 Fr (vidjeti dio 6.6).

Ne smiju se kombinirati Vijoice granule u vrećici i Vijoice filmom obložene tablete za postizanje propisane doze od 125 mg ili 250 mg. Bolesnicima treba dati filmom obložene tablete za postizanje tih viših doza. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Vijoice filmom obložene tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem), koje se očituju simptomima koji uključuju, između ostaloga, dispneju, navale crvenila, osip, vrućicu ili tahikardiju, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Vijoice (vidjeti dio 4.8). Vijoice se mora trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi u bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti. Potrebno je odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) prijavljene su u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se mogu pojaviti u bolesnika liječenih lijekom Vijoice.

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika koji imaju teške kožne reakcije u anamnezi.

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih reakcija (npr. prodromalni stadij vrućice, simptomi nalik gripi, lezije sluznice ili progresivni kožni osip). Ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Vijoice dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se posavjetovati se s dermatologom.

Ako se potvrdi teška kožna reakcija, Vijoice je potrebno trajno obustaviti. Ne smije ga se ponovo uvoditi u bolesnika koji su imali prethodne teške kožne reakcije. Ako se teška kožna reakcija ne potvrdi, mogla bi biti potrebna prilagodba doze lijeka Vijoice, primjena topikalnih ili sistemskih kortikosteroida ili liječenje peroralnim antihistaminicima, kako je opisano u Tablici 4 (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS), bila je uočena u bolesnika liječenih lijekom Vijoice (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su smrtonosni slučajevi ketoacidoze u bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju.

Utvrđeno je da su status dijabetesa ili preddijabetesa na početku, početni BMI ≥ 30 i početna dob ≥ 75 godina čimbenici rizika za hiperglikemiju u bolesnika koji uzimaju alpelisib u onkološkom liječenju.

Budući da se hiperglikemija može pojaviti s brzim nastupom nakon početka liječenja, preporučuje se učestalo provoditi samopraćenje tijekom prva 4 tjedna te osobito u prva 2 tjedna liječenja, prema kliničkim indikacijama. Specifičan raspored za praćenje glukoze natašte preporučuje se u Tablici 7.

Sve je bolesnike potrebno upoznati s promjenama načina života koje mogu smanjiti hiperglikemiju (npr. ograničenja u prehrani i fizička aktivnost).

Tablica 7 Raspored praćenja glukoze natašte

	Preporučeni raspored za praćenje vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u svih bolesnika liječenih lijekom Vioice	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u bolesnika s dijabetesom, preddijabetesom, BMI-jem ≥ 30 ili u dobi ≥ 75 godina liječenih lijekom Vioice
Na probiru, prije početka liječenja lijekom Vioice	Napraviti pretragu za glukozu natašte, HbA1c i optimizirati bolesnikovu razinu glukoze u krvi (vidjeti Tablicu 3).	
Nakon početka liječenja lijekom Vioice	Pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) najmanje svaki tjedan tijekom prva 2 tjedna, a zatim najmanje svaka 4 tjedna te prema kliničkoj indikaciji, u skladu s uputama zdravstvenog radnika ¹ .	Pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) učestalije tijekom najmanje dva tjedna. Zatim nastaviti pratiti glukozu natašte onoliko često koliko je potrebno za kontroliranje hiperglikemije, prema uputama zdravstvenog radnika ¹ .
	HbA1c je potrebno pratiti svaka 3 mjeseca prema kliničkoj indikaciji.	
Ako se razvije hiperglikemija nakon početka liječenja lijekom Vioice	Redovito pratiti glukozu natašte, prema lokalnom standardu liječenja, te najmanje dok se glukoza natašte ne smanji na normalne razine.	
	Tijekom liječenja antidijabetikom nastaviti praćenje glukoze natašte najmanje jednom tjedno tijekom 8 tjedana, a nakon toga svaka 2 tjedna te pratiti glukozu natašte prema uputama zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.	
¹ Sva praćenja glukoze moraju se provoditi u skladu s preporukom liječnika kako je klinički indicirano.		

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima hiperglikemije (npr. pretjerana žeđ, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine).

Sigurnost lijeka Vijoice u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i nekontroliranom šećernom bolešću tipa 2 nije ustanovljena. Bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi mogla bi biti potrebna intenzivirana dijabetička terapija te pažljivo praćenje.

Ovisno o težini hiperglikemije moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti doziranje lijeka Vioice, smanjiti dozu ili lijek trajno obustaviti kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, uključujući ozbiljne slučajeve pneumonitisa / akutne intersticijske plućne bolesti, bio je zabilježen u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se može javiti u bolesnika liječenih lijekom Vioice. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali. U bolesnika koji imaju nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali ili ako postoji sumnja na pneumonitis, liječenje lijekom Vioice mora se odmah privremeno prekinuti, a bolesnika je potrebno pregledati zbog mogućnosti pojave pneumonitisa. Potrebno je razmotriti dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijski infiltrati na radiološkom pregledu te u kojih su isključeni infektivni, neoplastični i ostali uzroci pomoću odgovarajućih pretraga. Primjena lijeka Vioice mora se trajno obustaviti u svih bolesnika s potvrđenim pneumonitisom.

Proljev ili kolitis

Teški proljev i njegove kliničke posljedice, poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega, kao i kolitis, zabilježeni su u odraslih bolesnika tijekom onkološkog liječenja alpelisibom te se mogu javiti u bolesnika koji uzimaju Vioice.

Bolesnike treba nadzirati zbog proljeva i drugih simptoma kolitisa, poput bolova u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici. Ovisno o težini proljeva ili kolitisa, možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje lijeka Vioice, smanjiti dozu ili lijek trajno obustaviti kako je opisano u Tablici 5 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba savjetovati da započnu liječenje protiv proljeva, povećaju peroralni unos tekućina i obavijeste svog liječnika ako se proljev ili drugi simptomi kolitisa jave dok uzimaju Vioice. Bolesnicima s kolitisom možda će biti potrebna dodatna terapija, kao što su steroidi koji djeluju samo na gastrointestinalni trakt i/ili sistemski steroidi.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja alpelisibom i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja alpelisibom. S obzirom da trenutno nije poznato može li alpelisib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva, žene koje koriste hormonske kontraceptive moraju također koristiti metodu barijere (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa dok uzimaju alpelisib i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Dugoročni učinci lijeka Vioice na rast i razvoj u pedijatrijskih bolesnika s PROS-om u dobi od 2 do < 18 godina starosti nisu poznati.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije alpelisiba u plazmi

Inhibitori proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)

Alpelisib je *in vitro* supstrat BCRP-a. BCRP je uključen u hepatobilijarno izlučivanje alpelisiba i izlučivanje u crijevima, stoga inhibicija BCRP-a u jetri i crijevima tijekom eliminacije može dovesti do povećanja sistemske izloženosti alpelisibu. Zato se savjetuje oprez i praćenje zbog moguće toksičnosti tijekom istodobnog liječenja inhibitorima BCRP-a (npr. ciklosporinom).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije alpelisiba u plazmi

Tvari koje snižavaju kiselost

Istodobna primjena ranitidina, antagonista receptora H₂, u kombinaciji s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg preporučenom za onkološko liječenje neznatno je smanjila bioraspoloživost alpelisiba te smanjila ukupnu izloženost alpelisibu. Uz obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) AUC_{inf} se smanjio u prosjeku za 21 %, a C_{max} za 36 % uz ranitidin. Bez obroka učinak je bio još izraženiji uz smanjenje AUC_{inf} za 30 % i smanjenje C_{max} za 51 % uz ranitidin u usporedbi s uzimanjem natašte bez istodobne primjene ranitidina. Populacijska PK analiza nije pokazala značajan učinak istodobne primjene tvari koje smanjuju kiselost, uključujući inhibitore protonske pumpe, antagoniste receptora H₂ i antacide, na farmakokinetiku alpelisiba. Stoga se alpelisib može istodobno primjenjivati s tvarima koje smanjuju kiselost, pod uvjetom da se alpelisib uzme odmah nakon hrane (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Primjena 600 mg rifampicina (snažnog induktora CYP3A4) jednom dnevno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedila istodobna primjena s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg 8. dana, smanjila je C_{max} alpelisiba za 38 % i AUC za 57 % u zdravih odraslih osoba (N = 25). Istodobna primjena 600 mg rifampicina jednom dnevno tijekom 15 dana uz 300 mg alpelisiba jednom dnevno od 8. do 15. dana smanjila je C_{max} alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže za 59 % i AUC za 74 %.

Istodobna primjena sa snažnim induktorom CYP3A4 smanjila je AUC alpelisiba, što može smanjiti djelotvornost alpelisiba. Istodobnu primjenu alpelisiba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampicin, gospina trava [*Hypericum perforatum*]) treba izbjegavati i potrebno je razmotriti odabir zamjenskog lijeka za istodobnu primjenu s alpelisibom, bez ili s minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4.

Lijekovi kojima alpelisib može promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Nije potrebna prilagodba doze kada se alpelisib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 (npr. everolimus, midazolam), supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid), supstratima CYP2C9 (npr. varfarin) ili supstratima CYP2C19 (npr. omeprazol). Za supstrate CYP2B6 (npr. bupropion) nisu uočene relevantne promjene u izloženosti prilikom istodobne primjene s alpelisibom, međutim rezultati se trebaju razmatrati s oprezom zbog ograničenih podataka (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena alpelisiba s everolimusom, osjetljivim supstratom CYP3A4, potvrdila je da nema klinički značajnih PK interakcija (smanjenje AUC-a za 11,2 %) između alpelisiba i supstrata CYP3A4. Nije uočena promjena u izloženosti everolimusu pri dozama alpelisiba u rasponu od 250 do 300 mg.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s alpelisibom povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max}, u usporedbi s primjenom samog S-varfarina, što ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

Tvari koje su supstrati transportera

In vitro ispitivanja ukazala su na to da alpelisib (i/ili njegov metabolit BZG791) ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijeka OAT3 te crijevnog BCRP-a i P-gp-a. Alpelisib se mora oprezno primjenjivati u kombinaciji s osjetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks zato što bi alpelisib mogao povećati sistemsku izloženost tim supstratima.

Hormonski kontraceptivi

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu potencijala interakcije između alpelisiba i hormonskih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih zdravih dobrovoljaca i oboljelih od raka (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja. S obzirom da trenutno nije poznato može li alpelisib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva, žene koje koriste hormonske kontraceptive moraju također koristiti metodu barijere.

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa dok uzimaju Vijoice i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alpelisiba u trudnica. Međutim, mehanizam djelovanja alpelisiba ukazuje na rizik od urođenih anomalija. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Vijoice se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alpelisibom.

Prije početka liječenja lijekom Vijoice potrebno je provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alpelisib u majčino mlijeko.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave u dojenčadi, preporučuje se da žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Vijoice.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učincima alpelisiba na plodnost. Na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i plodnosti u životinja, alpelisib može smanjiti plodnost u muškaraca i žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vijolice malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor i zamagljen vid javljali su se u odraslih bolesnika koji su uzimali alpelisib u onkološkom liječenju te se mogu javiti u bolesnika liječenih lijekom Vijolice. Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako osjećaju umor ili zamagljeni vid tijekom liječenja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U odraslih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije, najčešće nuspojave (svih stupnjeva) bile su hiperglikemija (27,8 %), proljev (27,8 %), glavobolja (22,2 %), stomatitis (16,7 %), alopecija (16,7 %), dermatitis (16,7 %), suha koža (16,7 %) i mučnina (11,1 %). Nuspojave 3.-4. stupnja bile su sniženi fosfat u krvi (11,1 %), dehidracija (5,6 %), povišeni kreatinin u krvi (5,6 %) i povišena glukoza (5,6 %). Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su dehidracija (5,6 %) i hiperglikemija (5,6 %). Nuspojava alopecija (svih stupnjeva) dovela je do smanjenja doze (5,6 %). Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene (svih stupnjeva) bile su povraćanje (5,6 %), mučnina (5,6 %), suhoća sluznice (5,6 %) i glavobolja (5,6 %).

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije, najčešće nuspojave (svih stupnjeva) bile su stomatitis (23,1 %) i proljev (12,8 %). Nije prijavljena nijedna nuspojava 3. - 4. stupnja. Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su povraćanje (2,6 %) i dehidracija (2,6 %). Nuspojave (svih stupnjeva) koje su dovele do privremenog prekida primjene lijeka bile su povraćanje (2,6 %) i dehidracija (2,6 %).

Najčešće nuspojave u pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II (svih stupnjeva) bile su bol u abdomenu (33,7 %), glavobolja (30,3 %), proljev (28,1 %) i povraćanje (24,7 %). Nuspojave 3.-4. stupnja bile su povišena lipaza (3,4 %), smanjeni apetit (1,1 %) i proljev (1,1 %). Ozbiljne nuspojave (svih stupnjeva) bile su proljev (1,1 %), glavobolja (1,1 %) i osip (1,1 %). Do privremenih prekida primjene zbog nuspojava došlo je u 9,0 % bolesnika; najčešće nuspojave zbog kojih je bilo potrebno privremeno prekinuti primjenu bile su povraćanje (2,2 %), osip (2,2 %) i proljev (2,2 %). Nuspojave koje su dovele do trajne obustave primjene (svih stupnjeva) bile su alopecija (2,2 %) i smanjeni apetit (1,1 %).

Tablični popis nuspojava

Popis nuspojava temelji se na podacima iz ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije u 18 odraslih i 39 pedijatrijskih bolesnika, koji su bili liječeni alpelisibom u sklopu programa milosrdne primjene s inicijalnom početnom dozom od 250 mg u odraslih bolesnika i 50 mg u pedijatrijskih bolesnika. Medijan trajanja izloženosti bio je 42 mjeseca (raspon: od 3,4 do 74,8 mjeseci). Popis nuspojava temelji se i na podacima iz intervencijskog kliničkog ispitivanja faze II u 89 pedijatrijskih bolesnika (uključujući 82 bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina i 7 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina), koji su se liječili alpelisibom uz inicijalnu početnu dozu od 50 mg, s medijanom trajanja izloženosti od približno 30 mjeseci. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su navedene prema učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine prema učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 8 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Vioice

Nuspojava	Objedinjeni podaci iz retrospektivnog razdoblja ispitivanja EPIK-P1 i EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Najviša kategorija učestalosti kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika
	Odrasli bolesnici N = 18	Pedijatrijski bolesnici N = 39	Pedijatrijski bolesnici N = 89	
	Svi stupnjevi n (%)	Svi stupnjevi n (%)	Svi stupnjevi n (%)	
Poremećaji imunosnog sustava				
Preosjetljivost [#]	-	-	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane				
Hiperglikemija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Vrlo često
Smanjeni apetit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Vrlo često
Dehidracija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Često
Poremećaji živčanog sustava				
Glavobolja	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Vrlo često
Poremećaji probavnog sustava				
Proljev	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Vrlo često
Povraćanje	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Vrlo često
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Vrlo često
Mučnina	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Vrlo često
Bol u abdomenu	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
Osip ³	-	-	10 (11,2)	Vrlo često
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Vrlo često
Suha koža	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Vrlo često
Alopecija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Vrlo često
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Često
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
Suhoća sluznice ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Često
Pretrage⁷				
Sniženi fosfati u krvi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Vrlo često
Sniženi kalcij u krvi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Vrlo često
Povišeni kreatinin u krvi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Vrlo često
Povišeni glikozilirani hemoglobin ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Vrlo često
Povišena glukoza	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Vrlo često
Povišena lipaza ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Vrlo često
Određivanje stupnja prema CTCAE verziji 4.03.				
¹ Podaci iz ispitivanja EPIK-P2 odnose se na razdoblje liječenja alpelisibom koje uključuje pedijatrijske bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu alpelisiba, uključujući i one koji su prešli s placeba na alpelisib nakon 16-tjednog placebom kontroliranog razdoblja.				
² Hiperglikemija: uključuje hiperglikemiju, povišeni glikolizirani hemoglobin i povišenu glukozu u krvi.				
³ Osip: uključujući osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip i papularni osip. Osip je bio zabilježen u 13,8 % odraslih bolesnika liječeni nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg u EPIK-P2.				
⁴ Dermatitis: uključujući dermatitis, izbijanje kožnih promjena izazvano lijekom i ekcem.				
⁵ Akne: uključujući akne i akneiformni dermatitis.				
⁶ Suhoća sluznice: uključujući suha usta i vulvovaginalnu suhoću.				
⁷ Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika koji su imali najlošija laboratorijska mjerenja nakon početnih vrijednosti.				
⁸ Za ovaj parametar korištene su korigirane vrijednosti kalcija.				
⁹ Nije dostupan stupanj prema CTCAE-u.				
¹⁰ Povišena lipaza bila je zabilježena u 23,8 % odraslih bolesnika liječenih nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg u EPIK-P2.				
* Četrdeset bolesnika u EPIK-P3 nastavilo se liječiti alpelisibom u prospektivnom razdoblju. Dodatni podaci o sigurnosti iz 3-godišnje analize prospektivnog razdoblja EPIK-P3, s dodatnim medijanom trajanja izloženosti od 39,1 mjesec (raspon: od 17-42 mjeseca) nisu pokazali dodatne nuspojave ili klinički relevantna odstupanja u laboratorijskim pretragama.				
# Uzete su u obzir nuspojave zabilježene izvan sigurnosne populacije u ispitivanjima EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Učestalost je procijenjena iz ispitivanja EPIK-P2 prema Smjernicama za SmPC iz 2009., dio 4.8. <i>Nuspojave iz spontanijh prijavi.</i>				

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Kod bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije koji su imali najmanje jedan događaj proljeva (10/57), medijan vremena do nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 61,3 tjedna (raspon: od 3,3 do 123,1 tjedan) u odraslih bolesnika te 12,4 tjedna (raspon: od 2,4 do 133,4 tjedna) u pedijatrijskih bolesnika. Proljev 2. stupnja (najviši zabilježeni stupanj) prijavljen je u 2,6 % pedijatrijskih bolesnika. Antidijaroici su se primjenjivali u 11,1 % odraslih bolesnika radi ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.2).

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II koji su imali najmanje jedan događaj proljeva (25/89), medijan vremena do nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 14,1 tjedan (raspon: od 0,1 do 71,1 tjedan). Proljev 2. i 3. stupnja prijavljen je u 3,4 %, odnosno 1,1 % bolesnika. Najviši zabilježeni stupanj bio je 3. stupanj. Antidijaroici su se primjenjivali u 13,5 % pedijatrijskih bolesnika radi ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.2).

Alopecija

U odraslih bolesnika uključenih u ispitivanja s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije koji su imali najmanje jedan događaj alopecije (3/18), medijan vremena do nastupa alopecije bilo kojeg stupnja bio je 31,6 tjedana (raspon: od 13,0 do 34,0 tjedna). U odraslih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II liječenih nepreporučenom dozom alpelisiba od 125 mg, alopecija je prijavljena u 36,3 % bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika uključenih u intervencijsko kliničko ispitivanje faze II koji su imali najmanje jedan događaj alopecije (11/89), medijan vremena do nastupa alopecije bilo kojeg stupnja bio je 40,4 tjedna (raspon: od 3,6 do 110,6 tjedana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nuspojave povezane s predoziranjem u onkološkom liječenju u skladu su sa sigurnosnim profilom alpelisiba i uključivale su hiperglikemiju, mučninu, asteniju i osip.

Zbrinjavanje

Potrebno je primijeniti opće simptomatske i potporne mjere u svim slučajevima predoziranja gdje je to nužno. Nema poznatog antidota za Vijoice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), ATK oznaka: L01EM03

Mehanizam djelovanja

Alpelisib je α -specifični inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K α) klase I. Mutacije dobijta funkcije (engl. *gain-of-function mutations*) u genu koji kodira katalitičku α -podjedinicu PI3K (PIK3CA) dovode do aktiviranja PI3K α i AKT-a signalnog puta, transformacije stanica i stvaranja tumora u *in vitro* i *in vivo* modelima.

Utvrđeno je da somatske aktivirajuće mutacije u genu PIK3CA, koje dovode do mozaicizma, uzrokuju spektar poremećaja prekomjernog rasta i malformacija koji uključuje široku skupinu klinički prepoznatljivih poremećaja poznatih pod nazivom PROS.

Klinička djelotvornost i sigurnost

EPIK-P1

Vijoice se ocjenjivao u ispitivanju s retrospektivnim pregledom medicinske dokumentacije u 57 bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju PROS i primali su Vijoice u sklopu programa milosrdne primjene lijeka. Prikadni bolesnici imali su kliničke manifestacije PROS-a za koje je ordinirajući liječnik procijenio da su teške ili opasne po život i zahtijevaju liječenje te dokumentirane dokaze mutacije u genu PIK3CA.

EPIK-P1 je uključivao 18 odraslih bolesnika za koje je preporučena doza lijeka Vijoice bila 250 mg. Ispitivanje je uključivalo i 39 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do < 18 godina), od kojih je 35 primalo preporučenu početnu dozu lijeka Vijoice od 50 mg. U 25,6 % pedijatrijskih bolesnika bilo je potrebno barem jedno povećanje doze lijeka Vijoice tijekom ispitivanja.

Kod uključivanja u ispitivanje, medijan dobi bolesnika iznosio je 14 godina (raspon: od 2 do 50 godina). Od bolesnika, 19,3 % bilo je u dobi od 2 do < 6 godina, 21,1 % od 6 do < 12 godina, 28,1 % od 12 do < 18 godina, a 31,6 % u dobi $\geq$ 18 godina; 57,9 % bolesnika bilo je ženskog spola. Od uključenih bolesnika, 93,0 % imalo je urođeni prekomjerni rast, a 7,0 % prekomjerni rast s nastupom u ranoj dječjoj dobi. Bolesnici su imali heterogene manifestacije PROS-a, uključujući: urođeni prekomjerni lipomatozni rast s vaskularnim anomalijama, epidermalne nevuse, sindrom skolioze / skeletnih i spinalnih anomalija (engl. *congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome, CLOVES*; 73,7 %), polimikrogiriju s megalencefalijsko-kapilarnim malformacijama (engl. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP*; 14,0 %), Klippel-Trenaunay sindrom (KTS; 8,8 %), facijalnu infiltrirajuću lipomatozu (FIL; 5,3 %), megalencefalijsko-kapilarne malformacije (engl. *megalencephaly-capillary malformation, MCM*; 1,8 %) i ostale oblike (3,5 %). Sedam posto (7,0 %) bolesnika imalo je istovremene manifestacije CLOVES-a i MCAP-a.

Medijan trajanja izloženosti lijeku Vijoice iznosio je 18,1 mjesec (raspon: od 3,4 do 49,9 mjeseci) u svih bolesnika, 19,2 mjeseca (raspon: od 8 do 49,9 mjeseci) u odraslih bolesnika te 18 mjeseci (raspon: od 3,4 do 41,8 mjeseci) u pedijatrijskih bolesnika. Sedamdeset devet posto (78,9 %) svih bolesnika, 83,3 % odraslih bolesnika i 76,9 % pedijatrijskih bolesnika primalo je Vijoice više od 12 mjeseci.

Glavna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bila je udio bolesnika s radiološkim odgovorom u 24. tjednu, utvrđeno neovisnim centralnim radiološkim pregledom (engl. *independent central radiology review*, ICRR), pri čemu je radiološki odgovor bio definiran kao postizanje smanjenja za $\geq 20\%$ u ukupnom volumenu mjerljivih ciljanih lezija (1 do 3 lezije) u odnosu na početnu vrijednost, pod uvjetom da nijedna pojedinačna ciljane lezije nije imala povećanje $\geq 20\%$ u odnosu na početnu vrijednost te u odsutnosti progresije neciljanih lezija i bez pojave novih lezija.

Dodatne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), definirano kao vrijeme od prvog dokumentiranog odgovora do datuma prve dokumentirane progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka.

Rezultati za djelotvornost u odraslih, pedijatrijskih i svih bolesnika prikazani su u Tablici 9. Primarna analiza provedena je na podskupini populacije za ispitivanje djelotvornosti (N = 37), koja je obuhvaćala 32 bolesnika bez izostalih odgovora u 24. tjednu (analiza potpunih slučajeva).

Tablica 9 Sažetak rezultata za djelotvornost u ispitivanju EPIK-P1

Parametri djelotvornosti	Odrasli bolesnici	Pedijatrijski bolesnici	Svi bolesnici
Primarna analiza^{1,2}			
Bolesnici s odgovorom u 24. tjednu, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Trajanje odgovora (DOR)			
Medijan u mjesecima (raspon)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 mjeseci	40	71	58
% ≥ 12 mjeseci	20	71	50
NR (engl. <i>not reached</i>): nije postignuto			
+: cenzurirano opažanje			
¹ Na početku je 81 % bolesnika imalo 1 ciljanu leziju, 16 % je imalo 2 ciljane lezije, a 3 % je imalo 3 ciljane lezije.			
² Utvrđeno ICRR-om.			

Dva pedijatrijska bolesnika trebala su kirurški zahvat zbog kliničke progresije bolesti (koja nije bila radiološki potvrđena) nakon 24. tjedna. Nijedan bolesnik nije razvio novu leziju dok je primao Vioice tijekom ispitivanja. Na kraju ispitivanja je 91,2 % svih bolesnika (88,9 % odraslih bolesnika i 92,3 % pedijatrijskih) još uvijek primalo Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 je muticentrično, otvoreno, intervencijsko ispitivanje faze II (kojem je prethodilo retrospektivno neintervencijsko razdoblje) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim ili po život opasnim komplikacijama PROS-a koji su primali Vioice u sklopu programa milosrdne primjene, sudjelovali u ispitivanju EPIK-P1 i nastavili primati liječenje alpelisibom nakon završetka EPIK-P1. Ovo je prvenstveno bilo ispitivanje sigurnosti u kojem su neki ishodi djelotvornosti bili uključeni kao sekundarne mjere ishoda. Medijan trajanja izloženosti lijeku Vioice iznosio je 6,7 godina (raspon: od 0,4 do 9,5).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vioice u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju PROS-a prema pedijatrijskom planu ispitivanja (engl. *paediatric investigation plan*, PIP) P/0412/2022, za prihvaćenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alpelisiba u obliku filmom obloženih tableta ispitivana je u bolesnika s PROS-om u dobi od 2 i više godina uz režim peroralne primjene doze od 50 mg do 250 mg na dan u stanju sitosti.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene alpelisiba uz hranu, medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) bio je 3,0 sata. Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba u visokim dozama i Vioice se mora uzimati odmah nakon obroka u približno isto vrijeme svakoga dana (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Relativna bioraspoloživost

Nije dokazano da je zdrobljena filmom obložena tableta primijenjena u obliku oralne suspenzije u vodi bioekvivalentna čitavoj filmom obloženoj tableti. Međutim, u komparativnom ispitivanju relativne bioraspoloživosti pri dozi od 300 mg preporučenoj za onkološko liječenje, suspenzija sa zdrobljenim tabletama pokazala je sličnu izloženost kao i čitave tablete (omjer C_{max} 1,00; omjer AUC 0,96), što ukazuje da nema klinički relevantnih razlika u izloženosti.

Alpelisib 50 mg granule su bioekvivalentne alpelisib 50 mg filmom obloženim tabletama u stanju sitosti nakon LFLC obroka, što ukazuje da nema klinički relevantne razlike u stopi i opsegu apsorpcije alpelisiba iz ovih dvaju farmaceutskih oblika kada se primjenjuju uz obrok.

Učinak hrane

Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba u visokim dozama. U zdravih odraslih dobrovoljaca nakon jednokratne peroralne doze alpelisiba od 300 mg koja se preporučuje za onkološko liječenje, u usporedbi sa stanjem natašte, obrok visokog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *high-fat high-calorie*, HFHC) povećao je AUC_{inf} za 73 % i C_{max} za 84 %, dok je LFLC obrok povećao AUC_{inf} za 77 % i C_{max} za 145 %. Povećanje gastrointestinalne topljivosti zbog žuči, koja se izlučuje nakon unosa hrane neovisno o sadržaju masnoća ili kalorija u obroku, mogući je uzrok učinka hrane.

Nije opažen nikakav klinički relevantan učinak hrane na farmakokinetiku alpelisiba nakon jednokratne peroralne doze od 50 mg alpelisiba u obliku granula uzete uz LFLC obrok u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Alpelisib se umjereno veže za proteine uz vrijednost slobodne frakcije od 10,8 % neovisno o koncentraciji. Alpelisib se podjednako raspodijelio između eritrocita i plazme uz srednji *in vivo* omjer krv-plazma od 1,03. S obzirom na to da je alpelisib supstrat ljudskih efluksnih transportera, ne očekuje se prodiranje kroz krvno-moždanu barijeru. Populacijskim PK modeliranjem procijenjen je volumen distribucije alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne doze (V_{ss}/F) na približno 136 litara u referentnog bolesnika s PROS-om (žensko, normalna bubrežna funkcija, 61 kg).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje metabolita hidrolize BZG791 kemijskom hidrolizom i enzimskom hidrolizom amida bio glavni metabolički put, praćen hidroksilacijom posredovanom enzimom CYP3A4. Hidroliza alpelisiba odvija se sistemski kemijskom razgradnjom i enzimskom hidrolizom putem ubikvitarno eksprimiranih enzima visokog kapaciteta (esteraze, amidaze, kolinesteraza) koji nisu ograničeni na jetru. Metaboliti posredovani enzimom CYP3A4 i glukuronidi iznosili su ~15 % doze; BZG791 je predstavljao ~40 - 45 % doze. Ostatak doze, koji je pronađen kao nepromijenjen alpelisib u urinu i stolici, bio je ili izlučen kao alpelisib ili nije bio apsorbiran.

Eliminacija

Populacijskim PK modeliranjem procijenjeno je da poluvijek eliminacije alpelisiba iznosi 7,7 sati za referentnog bolesnika s PROS-om (žensko, normalna bubrežna funkcija, 61 kg).

U ispitivanju masene bilance u ljudi, nakon peroralne primjene, alpelisib i njegovi metaboliti bili su prvenstveno pronađeni u stolici (81,0 %) kao alpelisib, ili su se metabolizirali u BZG791. Izlučivanje putem urina je neznatno (13,5 %), uz nepromijenjeni alpelisib (2 %). Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C]-alpelisiba, 94,5 % ukupne primijenjene radioaktivne doze izlučeno je u roku od 8 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je za raspon doza između 30 i 450 mg farmakokinetika u stanju sitosti linearna u odnosu na dozu i vrijeme. Nakon višekratnih doza, izloženost alpelisibu (AUC) u stanju dinamičke ravnoteže samo je malo viša nego kod jednokratne doze, uz prosječnu akumulaciju od 1,3 do 1,5 uz režim svakodnevnog doziranja.

Metabolička interakcija

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena ponovljenih doza alpelisiba 300 mg s jednokratnom dozom osjetljivih supstrata CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion), primijenjenih u obliku koktela, pokazala je da ne postoji klinički značajna PK interakcija. Podaci za supstrat CYP2B6 (bupropion) trebaju se interpretirati s oprezom zbog male veličine uzorka.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s ponovljenim dozama alpelisiba 300 mg u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max} , u usporedbi s primjenom samog S-varfarina. To ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod primjene s osjetljivim supstratom CYP3A4 i P-gp-a everolimusom, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, AUC se smanjio za 11,2 %. Ne očekuje se nikakva klinički značajna promjena kao rezultat interakcije sa supstratima CYP3A4.

Induktori CYP3A4

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod istodobne primjene alpelisiba i rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, potvrđena je klinički značajna PK interakcija između alpelisiba i snažnih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Interakcija temeljena na transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, inhibicija transportera organskih aniona OAT3 u bubregu putem alpelisiba (i/ili njegovog metabolita BZG791) ne može se isključiti u bolesnika pri terapijskoj dozi.

Alpelisib je pokazao samo slabu *in vitro* inhibiciju prema ubikvitarno eksprimiranim efluksnim prijenosnicima (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier* prijenosnicima na ulaznom dijelu jetre (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i *solute carrier* prijenosnicima u bubregu (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Budući da su sistemske koncentracije nevezanog lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (ili koncentracije na ulaznom dijelu jetre) pri terapijskoj dozi i najvećoj podnošljivoj dozi značajno niže od eksperimentalno utvrđenih inhibitornih konstanti nevezanog lijeka ili IC_{50} , inhibicija neće dovesti do kliničke značajnosti. Zbog visokih koncentracija alpelisiba u crijevnom lumenu, učinak na crijevni P-gp i BCRP ne može se u potpunosti isključiti.

Posebne populacije

Učinak dobi i spola

Populacijske PK analize temeljene na podacima dobivenim od odraslih bolesnika oboljelih od raka te od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om pokazale su kako se ne očekuje da će učinci dobi i spola na sistemska izloženost alpelisibu zahtijevati prilagodbu doze.

Učinak tjelesne težine

Populacijske PK analize temeljene na podacima dobivenim od odraslih bolesnika oboljelih od raka te od odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om pokazale su da se prividni klirens alpelisiba i volumen distribucije povećavaju s tjelesnom težinom. Kao rezultat, niža tjelesna težina je povezana s višom sistemskom izloženosti, dok je viša tjelesna težina povezana s nižom izloženosti uz istu dozu. Na temelju dostupnih podataka, jačina ovog učinka se ne smatra klinički značajnom te ne zahtijeva prilagodbu doze u odraslih osoba s PROS-om.

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Uočeni PK podaci u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s PROS-om ukazuju na jasan učinak tjelesne težine na izloženost alpelisibu. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina liječenih alpelisibom 50 mg jednom dnevno, srednja vrijednost AUC_{24h} u stanju dinamičke ravnoteže smanjila se s približno 7250 ng·h/ml u bolesnika < 30 kg na 2540 ng·h/ml u bolesnika ≥ 60 kg (≈ 65 % smanjenje), dok se srednja vrijednost $C_{max,ss}$ smanjila s približno 747 ng/ml na 300 ng/ml (≈ 60 % smanjenje).

Farmakokinetika alpelisiba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena.

Starije osobe

Na temelju populacijske PK analize u bolesnika s rakom i bolesnika s PROS-om koja je uključivala 174 oboljelih od raka u dobi od 65 i više godina, pri čemu je najviša dob bila 87 godina, ne predviđa se nikakav klinički relevantan učinak dobi na sistemska izloženost alpelisibu. Nema dostupnih PK podataka za starije bolesnike s PROS-om.

Rasna/etnička pripadnost

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om, koja je obuhvatila 542 bolesnika bijele rase, 107 Azijata, 12 bolesnika koji su bili crnci ili Afroamerikanci, 21 bolesnika druge rase i 15 bolesnika nepoznate rase, pokazuje da nema klinički relevantnih učinaka rasne pripadnosti na sistemska izloženost alpelisibu.

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om, koja je obuhvatila 105 bolesnika hispanskog ili latinoameričkog podrijetla, 523 bolesnika koji nisu hispanskog ili latinoameričkog podrijetla te 69 bolesnika nepoznate etničke pripadnosti, pokazuje da nema klinički relevantnih učinaka etničke pripadnosti na sistemska izloženost alpelisibu.

Oštećenje funkcije jetre

PK ispitivanje u odraslih ispitanika s normalnom ili oštećenom funkcijom jetre ukazala je na to da umjereno i teško oštećenje funkcije jetre nema klinički značajan učinak na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, vršna izloženost alpelisibu bila je usporediva onoj u zdravih ispitanika (omjer geometrijske sredine [engl. *geometric mean ratio*, GMR] $C_{\max} = 1,00$), dok je ukupna izloženost alpelisibu bila približno 26 % viša (GMR $AUC_{\text{last}} = 1,26$, GMR $AUC_{\text{inf}} = 1,25$).

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska PK analiza podataka od odraslih bolesnika s rakom te odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PROS-om koja je uključivala 433 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CLcr] ≥ 90 ml/min), 198 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) i 66 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²), pokazuje da blago i umjereno oštećenje nemaju učinak na izloženost alpelisibu koji bi zahtijevao prilagodbu doze. Nema PK podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Većina opaženih učinaka alpelisiba bila je povezana s farmakološkom aktivnošću alpelisiba kao p110 α -specifičnog inhibitora PI3K puta, kao što je utjecaj na homeostazu glukoze koji rezultira hiperglikemijom te rizik od povišenog krvnog tlaka. Koštana srž i limfoidno tkivo, gušterača i neki reproduktivni organi u oba spola bili su glavni ciljni organi za štetne događaje. U 4- ili 13-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim u štakora starih 8 do 10 tjedana opaženi su degenerativni učinci na sjekutićima i ploči rasta kostiju. Pri razini bez opaženih štetnih događaja (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) u 4-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, razine izloženosti bile su 1,3 puta veće od procijenjene izloženosti (AUC) u odraslih bolesnika uz preporučenu dozu od 250 mg/dan te 2,5 puta veće u pedijatrijskih bolesnika uz preporučenu dozu od 50 mg/dan. U 13-tjednim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, razine izloženosti bile su 0,2 puta procijenjena izloženost (AUC) u odraslih bolesnika uz preporučenu dozu od 250 mg/dan te 0,3 puta procijenjena izloženost (AUC) u pedijatrijskih bolesnika uz preporučenu dozu od 50 mg/dan. Učinci na koštanoj srži, ploči rasta kostiju, sjekutiću i limfoidno tkivo uglavnom su bili reverzibilni nakon prestanka liječenja. Učinci na gušteraču i reproduktivne organe nisu se potpuno povukli, ali su pokazali tendenciju povlačenja. U eksplorativnim ispitivanjima u štakora pronađen je dokaz upalnih promjena kože. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, štetni događaji su bili opaženi uz klinički relevantne doze na temelju AUC-a.

Kardiovaskularna sigurnosna farmakologija

In vitro inhibicija hERG kanala (IC₅₀ od 9,4 μ M, što odgovara približno 4,2 μ g/ml slobodnog lijeka) pokazala se pri koncentracijama ~21 put odnosno ~31 put višim od procijenjene najviše (vršne) koncentracije nevezanog alpelisiba u plazmi u ljudi pri preporučenim najvišim dozama alpelisiba za odrasle i pedijatrijske bolesnike od 250 mg/dan (odrasli), odnosno 50 mg/dan (u dobi od 2 do 5 godina). Nije uočen nikakav relevantan elektrofiziološki učinak u pasa.

Kancerogenost i genotoksičnost

Alpelisib nije bio kancerogen u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti provedenom u štakora kada se primjenjivao oralnom sondom svakodnevno u dozama do 4 mg/kg (otprilike 0,3 puta kliničke izloženosti u bolesnika pri najvišoj preporučenoj dozi od 250 mg/dan na temelju AUC-a).

Rezultati standardnih *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti s alpelisibom bili su negativni. Alpelisib nije bio genotoksičan u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u štakora s integriranim mikronukleusnom analizom do razina izloženosti otprilike 2,6 odnosno 5,0 puta većim od procijenjene izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi alpelisiba od 250, odnosno 50 mg/dan.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tijekom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost. U štakora i kunića su nakon prenatalne izloženosti alpelisibu opažene povećane incidencije pred- i postimplantacijskih gubitaka, smanjene fetalne težine i povećane incidencije fetalnih abnormalnosti (povećani moždani ventrikul, smanjena osifikacija kostiju i malformacije skeleta) kod izloženosti nižih od prosječne izloženosti očekivane za odrasle bolesnike koji se liječe s 250 mg/dan alpelisiba, što upućuje na potencijalni klinički značaj.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opaženi su štetni događaji u reproduktivnim organima, kao što su vaginalna ili uterina atrofija i varijacije estrusnog ciklusa u štakora, smanjenja težine prostate i testisa u štakora i pasa te atrofija prostate u pasa pri klinički relevantnim dozama na temelju AUC-a.

U ispitivanjima plodnosti provedenim u mužjaka i ženki štakora uočeni su slični učinci. U ženki su opaženi povećani pre- i post-implantacijski gubici, što je dovelo do smanjenog broja implantacijskih mjesta i živih embrija, pri razinama izloženosti (AUC) otprilike dvostruko većim od one pri preporučenoj dozi za odrasle od 250 mg/dan. U mužjaka, plodnost i reproduktivna sposobnost, uključujući broj spermija i parametre pokretljivosti, nisu bili zahvaćeni pri razinama izloženosti ekvivalentnima procijenjenoj izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi za odrasle od 250 mg/dan. Međutim, pri razinama izloženosti (AUC) od ili ispod preporučene doze za odrasle od 250 mg/dan, smanjila se težina pomoćnih žlijezda (sjemenih mjehurića, prostate) što je mikroskopski koreliralo s atrofijom prostate i/ili smanjenom sekrecijom iz sjemenih mjehurića.

Fototoksičnost

In vitro test fototoksičnosti na staničnoj liniji mišjih fibroblasta, Balb/c 3T3, nije utvrdio relevantan fototoksični potencijal za alpelisib.

Ispitivanja na mladim životinjama

U 9-tjednom ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima započetom u životinja starih 7 dana, NOAEL od 6 mg/kg/dan rezultirao je nižim razinama izloženosti (AUC) nego u pedijatrijskih bolesnika pri preporučenoj dozi od 50 mg/dan. Pri dozi od 20 mg/kg/dan (2,2 do 4,2 puta većoj od procijenjene izloženosti [AUC] u pedijatrijskih bolesnika pri preporučenoj dozi od 50 mg/dan), uočeni su štetni i nepovratni učinci na bubrege, uključujući minimalno do umjereno povećano vaskularno/perivaskularno taloženje izvanstaničnog matriksa u malim žilama te minimalnu do umjerenu tubularnu degeneraciju/regeneraciju u bubrežnoj papili i meduli. Na kraju razdoblja oporavka uočene su korelirajuće minimalno više koncentracije dušika iz uree. Ne očekuje se da će ovi učinci biti klinički značajni u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, na temelju usporedbe postnatalnog razvoja bubrega između vrsta.

Dodatno, niža tjelesna težina, smanjeni porast tjelesne težine, odgođeno spolno sazrijevanje u mužjaka i smanjenje duljine bedrene kosti bili su uočeni pri 20 mg/kg/dan. Nisu zabilježeni histopatološki nalazi u kostima (uključujući ploču rasta).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460)
manitol (E421)
natrijev škroboglikolat
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od PET/alu/PE (polietilentereftalat/aluminij/polietilen) folije.

Pakiranja sadrže 28 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu i primjenu granula kroz usta

Za bolesnike kojima je propisana dnevna doza od 50 mg, Vioice granule se treba primijeniti na jedan od sljedećih načina:

- Uspite sadržaj jedne vrećice izravno na jezik i progutajte s oko 50 do 150 ml vode. U slučaju potrebe isperite usta s još vode kako biste osigurali da u ustima ne ostanu nikakve čestice.
- Uspite sadržaj jedne vrećice u šalicu. Dodajte 5 do 15 ml nekog napitka (u obzir dolaze samo voda, mlijeko ili sok od jabuke) ili mekane hrane (u obzir dolazi samo pasirana jabuka ili jogurt) i odmah primijenite mješavinu. Isperite šalicu s oko 10 do 40 ml istog tog napitka ili mekane hrane. Odmah primijenite mješavinu i osigurajte da je primijenjena cijela doza. Ako preostane još čestica, ponavljajte postupak dok se ne primijeni cijela doza.
- Bacite mješavinu ako se ne primijeni u roku od 2 sata od pripreme.

Upute za pripremu i primjenu granula putem sonde za hranjenje

Za bolesnike koji ne mogu gutati, Vioice se može primijeniti putem sonde za hranjenje. Vioice granule trebaju se primijeniti putem silikonske ili poliuretanske nazogastrične sonde promjera 8 - 12 Fr (najveća ispitivana duljina sonde: 160 cm) ili putem silikonske želučane sonde promjera 12 - 24 Fr (najveća ispitivana duljina sonde: 3,5 cm) (vidjeti dio 4.2).

Vijojice granule trebaju se pripremiti i primijeniti na sljedeći način:

- Uspite sadržaj jedne vrećice u šalicu. Dodajte 20 ml vode i miješajte žlicom dok ne dobijete mješavinu. Mješavinu pravite samo s vodom.
- Odmah nakon pripreme izvucite mješavinu iz šalice u štrcaljku i primijenite putem sonde za hranjenje.
- Nakon primjene granula putem sonde za hranjenje, dodajte 20 ml vode u istu šalicu. Promiješajte tekućinu istom žlicom kako biste ponovno suspendirali preostale čestice. Izvucite sadržaj čašice u istu štrcaljku i primijenite ga putem sonde za hranjenje. Ako ostane još čestica, ponovite ovaj korak.
- Bacite mješavinu ako se ne primijeni u roku od 60 minuta od pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno opisale djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika alpelisiba u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa spektrom poremećaja prekomjernog rasta povezanih s PIK3CA (PROS), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti konačne rezultate ispitivanja faze II s jednom skupinom, CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31. prosinca 2032.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 50 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/001 28 filmom obloženih tableta od 50 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vijoice 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite jednu tabletu odmah nakon obroka u naznačeni dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 125 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 125 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 125 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/002 28 filmom obloženih tableta od 125 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vijolice 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 125 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 125 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite jednu tabletu odmah nakon obroka u naznačeni dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG I 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg filmom obložene tablete
Vijoice 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta od 50 mg
28 tableta od 200 mg
Pakiranje za 28 dana za dnevnu dozu od 250 mg.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/003

28 filmom obloženih tableta od 50 mg + 28 filmom obloženih tableta
od 200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vijolice 50 mg + 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG I 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijoice 50 mg tablete
Vijoice 200 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite obje tablete u obojenom retku odmah nakon obroka u naznačeni dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJE SADRŽI GRANULE U VREĆICI OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vijolice 50 mg granule u vrećici
alpelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 50 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 50 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2042/004 28 vrećica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vijoice 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE VREĆICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vijoice 50 mg granule
alpelisib
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vioice 50 mg filmom obložene tablete
Vioice 125 mg filmom obložene tablete
Vioice 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Vioice i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vioice
3. Kako uzimati Vioice
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vioice
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vioice i za što se koristi

Što je Vioice

Vioice sadrži djelatnu tvar alpelisib, koja pripada skupini lijekova zvanih inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K).

Za što se Vioice koristi

Vioice se koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece od 2 i više godina s teškim ili po život opasnim spektrom poremećaja prekomjernog rasta povezanih s PIK3CA (engl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS). PROS uključuje širok raspon rijetkih poremećaja koji uzrokuju nekontrolirani prekomjerni rast dijelova tijela zbog određenih promjena (mutacija) u genu koji se naziva PIK3CA.

Taj gen dovodi do proizvodnje proteina koji daje upute stanicama tijela da rastu i množe se. Promjene u genu uzrokuju nepravilnu funkciju tog proteina i posljedično pomažu stanicama da abnormalno rastu i množe se.

Kako Vioice djeluje

Vioice djeluje tako da blokira učinke enzima (proteina) zvanih fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K). Ti enzimi pomažu abnormalnim stanicama da rastu i množe se. Blokirajući njihovo djelovanje, Vioice može usporiti nekontrolirani rast i širenje abnormalnih stanica i pomoći smanjiti prekomjerni rast tkiva te znakove i simptome bolesti u bolesnika.

Ako imate pitanja o tome kako Vioice djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vioice

Pažljivo pratite sve upute svog liječnika jer se one mogu razlikovati od općenitih informacija u ovoj uputi. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzimati Vioice

- ako ste alergični na alpelisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da ste alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vioice.

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas prije nego uzmete Vioice, obratite se liječniku ili ljekarniku:

- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju, uključujući
 - o Stevens-Johnsonov sindrom (SJS, vrlo ozbiljna reakcija sa simptomima nalik gripi i bolnim osipom koji zahvaća kožu, usta, oči i spolne organe);
 - o multiforni eritem (kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice i mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima);
 - o reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kožna reakcija u kombinaciji s vrućicom, oticanjem lica, povećanim limfnim čvorovima i oštećenjem bubrega ili jetre), ili
 - o toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, ozbiljna kožna reakcija; mogući simptomi uključuju crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, osip).
- ako imate ili ste ikada imali visoke razine šećera u krvi ili šećernu bolest (ili znakove visokih razina šećera, kao što su pretjerana žeđ i suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem u odnosu na inače, stvaranje većih količina mokraće nego inače, umor, mučnina, pojačani apetit uz gubitak težine).

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas tijekom liječenja lijekom Vioice, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- Osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica ili grla, plava boja usana, jezika ili kože (mogući znakovi teških alergijskih reakcija).
- Nove ili promjene postojećih tegoba s disanjem kao što je otežano ili bolno disanje, kašalj, ubrzano disanje, plava boja usana, jezika ili kože, štucanje (mogući znakovi neinfektivnog pneumonitisa ili upale pluća).
- Pojačana žeđ i suha usta, mokrenje učestalije nego inače, umor, pojačani apetit uz gubitak težine, smetenost, mučnina, povraćanje, dah koji miriše na voće, otežano disanje, suha ili zarumenjena koža, što mogu biti znakovi povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija) i povezanih komplikacija.
- Osip, crvenilo kože, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, ponekad uz vrućicu (mogući znakovi jednog od sljedećih kožnih oboljenja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiforni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)).
- Teški proljev ili teški bolovi u trbuhu ili stolica sa sluzi ili krvi, što mogu biti znakovi upale crijeva (kolitis).

Liječnik će možda morati liječiti te simptome, privremeno prekinuti Vaše liječenje, smanjiti Vam dozu ili trajno obustaviti Vaše liječenje lijekom Vioice (pogledajte „Koliko lijeka Vioice uzimati” u dijelu 3).

Redovito obavljajte provjere šećera u krvi prije nego započnete liječenje, tijekom liječenja i nakon prestanka liječenja lijekom Vioice.

- Liječnik će Vas savjetovati kako, kada i gdje obavljati provjere šećera u krvi prije početka i redovito tijekom liječenja lijekom Vioice radi praćenja razina šećera u krvi. Na temelju rezultata, liječnik Vam može propisati lijek za snižavanje razine šećera u krvi, privremeno prekinuti ili sniziti dozu lijeka Vioice, ili trajno prekinuti liječenje lijekom Vioice.
- Liječenje lijekom Vioice može se započeti samo ako imate primjerene razine šećera u krvi. Vioice može povisiti šećer u krvi (hiperglikemija), što bi moglo biti ozbiljno i zahtijevati liječenje.
- Ako imate određena stanja prije nego što počnete liječenje lijekom Vioice, kao što su visoke razine šećera u krvi, šećerna bolest, pretilost, ili dob iznad 75 godina, bit će potrebno pratiti Vam šećer u krvi češće tijekom prvih tjedana liječenja lijekom Vioice. Nakon toga morate obavljati krvne pretrage najmanje jednom mjesečno, ovisno o razinama šećera u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Vioice nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine. Dugoročni učinci lijeka Vioice na rast i razvoj u djece starije od 2 godine i adolescenata nisu poznati.

Drugi lijekovi i Vioice

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To osobito uključuje:

- ciklosporin, lijek koji se koristi za djelovanje na Vaš imunosni sustav
- rifampicin, lijek za liječenje tuberkuloze i nekih drugih ozbiljnih infekcija
- karbamazepin i fenitoin, lijekove koji se koriste za liječenje napadaja ili konvulzija
- gospinu travu (poznatu i kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i drugih stanja

Ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od prethodno navedenih lijekova, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća

Vioice ne smiju uzimati žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne. Vioice može naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, Vaš liječnik će provjeriti jeste li trudni i ako je potrebno napraviti će test trudnoće prije početka liječenja lijekom Vioice.

Dojenje

Nije poznato prolazi li Vioice u majčino mlijeko. Stoga ne smijete dojiti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze.

Savjeti o kontracepciji za žene

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Vioice. Nije poznato smanjuje li Vioice učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Ako koristite hormonske kontraceptive, morate također koristiti i metodu barijere. Upitajte svog liječnika o primjerenim metodama. Ako mislite da biste mogli biti trudni nakon početka liječenja lijekom Vioice, odmah obavijestite svog liječnika.

Savjeti o kontracepciji za muškarce

Tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja, bolesnici muškog spola moraju koristiti kondom tijekom spolnog odnosa s partnericom koja može zatrudnjeti. Ako partnerica muškog bolesnika sumnja na trudnoću u tom razdoblju, odmah mora obavijestiti liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje lijekom Vioice može izazvati umor ili zamagljeni vid. Stoga morate biti oprezni kada upravljate vozilima ili strojevima tijekom Vašeg liječenja lijekom Vioice.

Vioice sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Vioice

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Vioice uzimati

Uobičajena početna doza lijeka Vioice za odrasle je 250 mg jedanput na dan. Uobičajena početna doza lijeka Vioice za adolescente i djecu (u dobi od 2 i više godina) iznosi 50 mg jedanput na dan. Vaš liječnik će odabrati ispravnu dozu za Vas.

Ovisno o propisanoj dozi, broj tableta koje morate uzimati je sljedeći:

- doza od 50 mg: jedna tableta od 50 mg
- doza od 125 mg: jedna tableta od 125 mg
- doza od 250 mg: jedna tableta od 200 mg i jedna tableta od 50 mg

Ovisno o tome kako Vaše tijelo reagira na liječenje lijekom Vioice, liječnik će možda htjeti prilagoditi Vašu dozu lijeka Vioice (pogledajte dio 2). Vrlo je važno da slijedite upute svog liječnika. Ako imate određene nuspojave, liječnik Vam može reći da uzimate nižu dozu, da prekinete liječenje na neko vrijeme ili da trajno prekinete liječenje.

Kada uzimati Vioice

Vioice tablete isporučuju se u pakiranjima koja sadrže blister kartice. Svaka blister kartica pokazuje tabletu(e) koju(e) morate uzeti svakoga dana u tjednu. Slijedite upute na blister kartici.

Uzimajte Vioice jedanput na dan, odmah nakon obroka. Uzimanje lijeka Vioice u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti svoj lijek.

Kako uzimati Vioice

Vioice tablete moraju se progutati cijele i ne smiju se žvakati ili lomiti prije gutanja. Tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smiju se uzimati jer u tom slučaju možda nećete uzeti cijelu dozu. Ako ne možete progutati tablete, možete uzeti Vioice u obliku suspenzije (to znači pomiješano s vodom) na sljedeći način:

- Stavite Vioice tabletu (tablete) u šalicu s 50 do 150 ml vode i pustite da odstoji oko 5 minuta prije nego što je (ih) zdrobite. **Koristite samo vodu.**
- Zdrobite tabletu (tablete) žlicom i promiješajte da se otopi. Suspenzija će biti zamućena i moguće je da ćete vidjeti komadiće tablete.
- **Odmah progutajte suspenziju.**
- Dodajte oko 20 do 50 ml vode u istu šalicu i promiješajte istom žlicom. Zatim progutajte cijeli sadržaj šalice kako biste osigurali uzimanje cijele doze. Ponovite ovaj korak ako je potrebno.
- Bacite Vioice suspenziju ako je ne uzmete unutar 60 minuta od pripreme.

Primjena lijeka Vioice putem sonde za hranjenje

Bolesnici koji ne mogu progutati Vioice u obliku tableta ili suspenzije mogu dobiti Vioice putem određenih sondi za hranjenje. Liječnik će odlučiti kakva će se sonda koristiti. Tablete se moraju pripremiti u obliku suspenzije (to znači pomiješati s vodom) na sljedeći način:

- Stavite Vioice tabletu (tablete) u šalicu s 40 ml vode i pustite da odstoji oko 5 minuta prije nego što je (ih) zdrobite. **Koristite samo vodu.**
- Zdrobite tabletu (tablete) žlicom i promiješajte da se otopi. Suspenzija će biti zamućena i moguće je da ćete vidjeti komadiće tablete.
- Izvucite mješavinu iz šalice u štrcaljku i odmah je primijenite putem sonde za hranjenje.

- Dodajte oko 40 ml vode u istu šalicu i promiješajte istom žlicom. Zatim izvucite cjelokupni sadržaj iz šalice u istu štrcaljku i primijenite putem sonde za hranjenje. Ponovite ovaj postupak ako ima preostalih komadića tablete u štrcaljki ili šalici.
- Bacite Vioice suspenziju koju niste primijenili unutar 60 minuta od pripreme.

Koliko dugo treba uzimati Vioice

Uzimajte Vioice sve dok Vam liječnik kaže da ga morate uzimati.

Ovo je dugotrajno liječenje koje će možda trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Vioice, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Vioice nego što ste trebali

U osoba koje su uzele previše Vioice tableta pojavili su se učinci koji su poznate nuspojave alpelisiba, uključujući visoke razine šećera u krvi, mučninu, umor i osip. Ako slučajno uzmete previše tableta ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se javite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Vioice

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Vioice, možete je uzeti odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, preskočite dozu za taj dan. Idući dan uzmite dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako povraćate nakon doze lijeka Vioice

Ako povraćate nakon što uzmete Vioice tabletu (tablete), nemojte uzeti dodatne tablete prije sljedeće planirane doze.

Ako prestanete uzimati Vioice

Prestanak liječenja lijekom Vioice može dovesti do pogoršanja Vašega stanja. Nemojte prestati uzimati Vioice osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Vioice, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako dobijete bilo kakve ozbiljne nuspojave, **prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Vrlo česte (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*):

- visoke razine šećera u krvi, što se naziva i hiperglikemijom. Mogući simptomi uključuju: osjećaj pojačane žeđi, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine

Česte (*mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*):

- teške alergijske reakcije. Mogući znakovi uključuju: osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica i/ili grla, plava boja usana, jezika ili kože

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju one koje su navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*):

- smanjeni apetit
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- afte ili čirevi u ustima uz upalu desni (stomatitis)
- mučnina
- bol u trbuhu
- osip
- upala kože uz osip (dermatitis)
- suha koža
- gubitak kose ili prorjeđivanje kose (alopecija)

Česte (*mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*):

- dehidracija
- akne
- svrbež (pruritus)
- suhoća sluznice

Tijekom liječenja lijekom Vioice može doći do odstupanja u nalazima nekih krvnih pretraga, kako slijedi:

Vrlo često:

- niska razina fosfora ili kalcija u krvi (sniženi fosfor, sniženi kalcij)
- visoka razina kreatinina ili šećera u krvi (povišeni kreatinin, povišena glukoza)
- visoka razina glikoziliranog hemoglobina u krvi (marker razine šećera u krvi tijekom proteklih 8 do 12 tjedana)
- visoke razine enzima lipaze u krvi (povišena lipaza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vioice

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister kartici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na pakiranju ili ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vioice sadrži

- Djelatna tvar lijeka Vioice je alpelisib.
- Jedna Vioice 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.
- Jedna Vioice 125 mg filmom obložena tableta sadrži 125 mg alpelisiba.
- Jedna Vioice 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460), manitol (E421), natrijev škroboglikolat (pogledajte dio 2 „Vioice sadrži natrij”), hipromeloza (E464), magnezijev stearat (E470b).
 - Film ovojnice: hipromeloza (E464), željezov oksid crveni (vrijedi samo za jačine 50 mg i 200 mg) i žuti (E172), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b).

Kako Vioice izgleda i sadržaj pakiranja

Vioice 50 mg filmom obložene tablete su svijetložute, okrugle tablete, s utisnutom oznakom „C7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približan promjer: 7 mm.

Vioice 125 mg filmom obložene tablete su tamnožute, ovaloidne tablete, s utisnutom oznakom „Y7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približna veličina: 13 mm x 6 mm.

Vioice 200 mg filmom obložene tablete su blijedožute, ovaloidne tablete, s utisnutom oznakom „CL7” s jedne strane i „NVR” s druge strane. Približna veličina: 16 mm x 7 mm.

Vioice se isporučuje u obliku filmom obloženih tableta u blisterima. Vioice je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

- pakiranja koja sadrže 50 mg filmom obložene tablete (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 50 mg)
 - pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 28 filmom obloženih tableta.
- pakiranja koja sadrže 125 mg filmom obložene tablete (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 125 mg)
 - pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 28 filmom obloženih tableta.
- pakiranja koja sadrže 50 mg i 200 mg filmom obložene tablete (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 250 mg)
 - pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 56 filmom obloženih tableta (28 tableta od 50 mg i 28 tableta od 200 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vioice 50 mg granule u vrećici alpelisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Vioice i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vioice
3. Kako uzimati Vioice
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vioice
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vioice i za što se koristi

Što je Vioice

Vioice sadrži djelatnu tvar alpelisib, koja pripada skupini lijekova zvanih inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K).

Za što se Vioice koristi

Vioice se koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece od 2 i više godina s teškim ili po život opasnim spektrom poremećaja prekomjernog rasta povezanih s PIK3CA (engl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS). PROS uključuje širok raspon rijetkih poremećaja koji uzrokuju nekontrolirani prekomjerni rast dijelova tijela zbog određenih promjena (mutacija) u genu koji se naziva PIK3CA.

Taj gen dovodi do proizvodnje proteina koji daje upute stanicama tijela da rastu i množe se. Promjene u genu uzrokuju nepravilnu funkciju tog proteina i posljedično pomažu stanicama da abnormalno rastu i množe se.

Kako Vioice djeluje

Vioice djeluje tako da blokira učinke enzima (proteina) zvanih fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K). Ti enzimi pomažu abnormalnim stanicama da rastu i množe se. Blokirajući njihovo djelovanje, Vioice može usporiti nekontrolirani rast i širenje abnormalnih stanica i pomoći smanjiti prekomjerni rast tkiva te znakove i simptome bolesti u bolesnika.

Ako imate pitanja o tome kako Vioice djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vioice

Pažljivo pratite sve upute svog liječnika jer se one mogu razlikovati od općenitih informacija u ovoj uputi. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzimati Vioice

- ako ste alergični na alpelisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da ste alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vioice.

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas prije nego uzmete Vioice, obratite se liječniku ili ljekarniku:

- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju, uključujući
 - o Stevens-Johnsonov sindrom (SJS, vrlo ozbiljna reakcija sa simptomima nalik gripi i bolnim osipom koji zahvaća kožu, usta, oči i spolne organe);
 - o multiformni eritem (kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice i mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima);
 - o reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kožna reakcija u kombinaciji s vrućicom, oticanjem lica, povećanim limfnim čvorovima i oštećenjem bubrega ili jetre), ili
 - o toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, ozbiljna kožna reakcija; mogući simptomi uključuju crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućicu, osip).
- ako imate ili ste ikada imali visoke razine šećera u krvi ili šećernu bolest (ili znakove visokih razina šećera, kao što su pretjerana žeđ i suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem u odnosu na inače, stvaranje većih količina mokraće nego inače, umor, mučnina, pojačani apetit uz gubitak težine).

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas tijekom liječenja lijekom Vioice, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- Osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica ili grla, plava boja usana, jezika ili kože (mogući znakovi teških alergijskih reakcija).
- Nove ili promjene postojećih tegoba s disanjem kao što je otežano ili bolno disanje, kašalj, ubrzano disanje, plava boja usana, jezika ili kože, štucanje (mogući znakovi neinfektivnog pneumonitisa ili upale pluća).
- Pojačana žeđ i suha usta, mokrenje učestalije nego inače, umor, pojačani apetit uz gubitak težine, smetenost, mučnina, povraćanje, dah koji miriše na voće, otežano disanje, suha ili zarumenjena koža, što mogu biti znakovi povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija) i povezanih komplikacija.
- Osip, crvenilo kože, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, ponekad uz vrućicu (mogući znakovi jednog od sljedećih kožnih oboljenja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)).
- Teški proljev ili teški bolovi u trbuhu ili stolica sa sluzi ili krvi, što mogu biti znakovi upale crijeva (kolitis).

Liječnik će možda morati liječiti te simptome, privremeno prekinuti Vaše liječenje, smanjiti Vam dozu ili trajno obustaviti Vaše liječenje lijekom Vioice (pogledajte „Koliko lijeka Vioice uzimati” u dijelu 3).

Redovito obavljajte provjere šećera u krvi prije nego započnete liječenje, tijekom liječenja i nakon prestanka liječenja lijekom Vioice.

- Liječnik će Vas savjetovati kako, kada i gdje obavljati provjere šećera u krvi prije početka i redovito tijekom liječenja lijekom Vioice radi praćenja razina šećera u krvi. Na temelju rezultata, liječnik Vam može propisati lijek za snižavanje razine šećera u krvi, privremeno prekinuti ili sniziti dozu lijeka Vioice, ili trajno prekinuti liječenje lijekom Vioice.
- Liječenje lijekom Vioice može se započeti samo ako imate primjerene razine šećera u krvi. Vioice može povisiti šećer u krvi (hiperglikemija), što bi moglo biti ozbiljno i zahtijevati liječenje.
- Ako imate određena stanja prije nego što počnete liječenje lijekom Vioice, kao što su visoke razine šećera u krvi, šećerna bolest, pretilost, ili dob iznad 75 godina, bit će potrebno pratiti Vam šećer u krvi češće tijekom prvih tjedana liječenja lijekom Vioice. Nakon toga morate obavljati krvne pretrage najmanje jednom mjesečno, ovisno o razinama šećera u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Vioice nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine. Dugoročni učinci lijeka Vioice na rast i razvoj u djece starije od 2 godine i adolescenata nisu poznati.

Drugi lijekovi i Vioice

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To osobito uključuje:

- ciklosporin, lijek koji se koristi za djelovanje na Vaš imunosni sustav
- rifampicin, lijek za liječenje tuberkuloze i nekih drugih ozbiljnih infekcija
- karbamazepin i fenitoin, lijekove koji se koriste za liječenje napadaja ili konvulzija
- gospinu travu (poznatu i kao *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije i drugih stanja

Ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od prethodno navedenih lijekova, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća

Vioice ne smiju uzimati žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne. Vioice može naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, Vaš liječnik će provjeriti jeste li trudni i ako je potrebno napraviti će test trudnoće prije početka liječenja lijekom Vioice.

Dojenje

Nije poznato prolazi li Vioice u majčino mlijeko. Stoga ne smijete dojiti tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze.

Savjeti o kontracepciji za žene

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Vioice. Nije poznato smanjuje li Vioice učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Ako koristite hormonske kontraceptive, morate također koristiti i metodu barijere. Upitajte svog liječnika o primjerenim metodama. Ako mislite da biste mogli biti trudni nakon početka liječenja lijekom Vioice, odmah obavijestite svog liječnika.

Savjeti o kontracepciji za muškarce

Tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja, bolesnici muškog spola moraju koristiti kondom tijekom spolnog odnosa s partnericom koja može zatrudnjeti. Ako partnerica muškog bolesnika sumnja na trudnoću u tom razdoblju, odmah mora obavijestiti liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje lijekom Vioice može izazvati umor ili zamagljeni vid. Stoga morate biti oprezni kada upravljate vozilima ili strojevima tijekom Vašeg liječenja lijekom Vioice.

Vijoice sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Vijoice

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Vijoice uzimati

Uobičajena početna doza lijeka Vijoice za odrasle je 250 mg jedanput na dan. Uobičajena početna doza lijeka Vijoice za adolescente i djecu (u dobi od 2 i više godina) iznosi 50 mg jedanput na dan. Vaš liječnik će odabrati ispravnu dozu za Vas.

Za propisanu dozu od 50 mg, uzmite jednu vrećicu granula od 50 mg.

Ovisno o tome kako Vaše tijelo reagira na liječenje lijekom Vijoice, liječnik će možda htjeti prilagoditi Vašu dozu lijeka Vijoice (pogledajte dio 2). Vrlo je važno da slijedite upute svog liječnika. Ako imate određene nuspojave, liječnik Vam može reći da prekinete liječenje na neko vrijeme ili da trajno prekinete liječenje.

Kada uzimati Vijoice

Uzimajte Vijoice jedanput na dan, odmah nakon obroka. Uzimanje lijeka Vijoice u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti svoj lijek.

Kako uzimati Vijoice

Jedna vrećica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Nemojte upotrijebiti vrećicu ako je zatvarač oštećen.

Vijoice granule uzimajte na sljedeći način:

- Primite vrećicu granula tako da je označena linija za rezanje na vrhu.
 - Lagano protresite vrećicu da se Vijoice granule nalaze u donjem dijelu vrećice.
 - Škarama otvorite vrećicu režući po označenoj liniji za rezanje.
 - Izvadite granule iz vrećice na **jedan** od sljedećih načina:
 - Uspite granule iz jedne vrećice izravno na jezik, tapkajući prema potrebi bočni i gornji dio vrećice kako biste osigurali da se isprazni do kraja. Progutajte s oko 50 do 150 ml samo vode. Ako Vam ostane nešto granula u ustima, isperite usta dodatnom količinom vode i progutajte kako biste osigurali uzimanje pune doze.
- ili**
- Uspite granule iz jedne vrećice u šalicu, tapkajući prema potrebi bočni i gornji dio vrećice kako biste osigurali da se isprazni do kraja. Dodajte 5 do 15 ml nekog napitka (u obzir dolaze samo voda, mlijeko ili sok od jabuke) ili mekane hrane (u obzir dolaze samo pasirana jabuka ili jogurt) i odmah popijte mješavinu. Isperite šalicu s oko 10 do 40 ml istog tog napitka ili mekane hrane. Odmah uzmite mješavinu i pazite da uzmete cijelu dozu. Ponavljajte ovaj korak dok više ne ostane mješavine u šalici.
- Bacite Vijoice granule pomiješane s vodom, mlijekom, sokom od jabuke, pasiranom jabukom ili jogurtom koje ne uzmete u roku od 2 sata od pripreme.

Primjena lijeka Vijoice putem sonde za hranjenje

Bolesnici koji ne mogu progutati Vijoice granule izravno ili u obliku mješavine mogu dobiti Vijoice putem određenih sondi za hranjenje. Liječnik će odlučiti kakva će se sonda koristiti. Granule se moraju pripremiti na sljedeći način:

- Uspite granule iz jedne vrećice u šalicu, tapkajući prema potrebi bočnu i gornju stranu vrećice kako biste osigurali da se isprazni do kraja.

- Dodajte 20 ml vode u istu šalicu i promiješajte žlicom. Zatim izvucite cjelokupni sadržaj iz šalice u štrcaljku i primijenite putem sonde za hranjenje. Ponavljajte ovaj postupak dok više ne bude mješavine u šalici ili štrcaljki.
- Bacite Vioice mješavinu koju niste primijenili unutar 60 minuta od pripreme.

Koliko dugo treba uzimati Vioice

Uzimajte Vioice sve dok Vam liječnik kaže da ga morate uzimati.

Ovo je dugotrajno liječenje koje će možda trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Vioice, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Vioice nego što ste trebali

U osoba koje su uzele previše Vioice granula pojavili su se učinci koji su poznate nuspojave alpelisiba, uključujući visoke razine šećera u krvi, mučninu, umor i osip. Ako slučajno uzmete previše granula ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se javite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Vioice

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Vioice, možete je uzeti odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, preskočite dozu za taj dan. Idući dan uzmite dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako povraćate nakon doze lijeka Vioice

Ako povraćate nakon što uzmete Vioice granule, nemojte uzeti dodatne granule prije sljedeće planirane doze.

Ako prestanete uzimati Vioice

Prestanak liječenja lijekom Vioice može dovesti do pogoršanja Vašega stanja. Nemojte prestati uzimati Vioice osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Vioice, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako dobijete bilo kakve ozbiljne nuspojave, **prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- visoke razine šećera u krvi, što se naziva i hiperglikemijom. Mogući simptomi uključuju: osjećaj pojačane žeđi, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teške alergijske reakcije. Mogući znakovi uključuju: osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica i/ili grla, plava boja usana, jezika ili kože

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju one koje su navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*):

- smanjeni apetit
- glavobolja
- proljev
- povraćanje
- afte ili čirevi u ustima uz upalu desni (stomatitis)
- mučnina
- bol u trbuhu
- osip
- upala kože uz osip (dermatitis)
- suha koža
- gubitak kose ili prorjeđivanje kose (alopecija)

Česte (*mogu se javiti u do 1 na 10 osoba*):

- dehidracija
- akne
- svrbež (pruritus)
- suhoća sluznice

Tijekom liječenja lijekom Vioice može doći do odstupanja u nalazima nekih krvnih pretraga, kako slijedi:

Vrlo često:

- niska razina fosfora ili kalcija u krvi (sniženi fosfor, sniženi kalcij)
- visoka razina kreatinina ili šećera u krvi (povišeni kreatinin, povišena glukoza)
- visoka razina glikoziliranog hemoglobina u krvi (marker razine šećera u krvi tijekom proteklih 8 do 12 tjedana)
- visoke razine enzima lipaze u krvi (povišena lipaza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vioice

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnose se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na pakiranju ili ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vioice sadrži

- Djelatna tvar lijeka Vioice je alpelisib.
- Jedna Vioice vrećica granula od 50 mg sadrži 50 mg alpelisiba.
- Drugi sastojci su:
 - mikrokristalična celuloza (E460), manitol (E421), natrijev škroboglikolat (pogledajte dio 2 „Vioice sadrži natrij”), hipromeloza (E464), magnezijev stearat (E470b).

Kako Vioice izgleda i sadržaj pakiranja

Vioice 50 mg granule u vrećici su bijela do gotovo bijela rastresita mješavina praška i granula u vrećici.

Svako pakiranje sadrži 28 vrećica (pakiranje za 28 dana za dnevnu dozu od 50 mg).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.