

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg filmdoboz
Vijoice 125 mg filmdoboz
Vijoice 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vijoice 50 mg filmdoboz

50 mg alpelizibet tartalmaz filmdobozként.

Vijoice 125 mg filmdoboz

125 mg alpelizibet tartalmaz filmdobozként.

Vijoice 200 mg filmdoboz

200 mg alpelizibet tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták).

Vijoice 50 mg filmdoboz

Világossárga, kerek, lekerekített szélű filmdoboz, egyik oldalán „C7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomású jelöléssel. Átmérője kb. 7 mm.

Vijoice 125 mg filmdoboz

Sötét sárga, ovális, lekerekített szélű filmdoboz, egyik oldalán „Y7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomású jelöléssel. Mérete kb. 13 mm × 6 mm.

Vijoice 200 mg filmdoboz

Halványsárga, ovális, ívelt filmdoboz, egyik oldalán „CL7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomású jelöléssel. Mérete kb. 16 mm × 7 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vijoice a PIK3CA gén mutációjával összefüggő túlnövekedési spektrum (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) súlyos vagy életet veszélyeztető megjelenési formáiban szenvedő, szisztémás kezelést igénylő felnőttek, 2 éves és idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vijoice-kezelést a PROS ellátásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

A felnőtt betegek számára javasolt dózis 250 mg, naponta egyszer alkalmazva. A kezelést abba kell hagyni, ha progrediál a betegség, súlyosbodnak a PROS tünetei, illetve ha a kezelőorvos értékelése alapján elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

Gyermekek és serdülők (2 éves kortól 18 éves kor betöltéséig)

A gyermek- és serdülőkorú betegek számára javasolt kezdő dózis 50 mg, naponta egyszer alkalmazva. A kezelést abba kell hagyni, ha progrediál a betegség, súlyosbodnak a PROS tünetei, illetve ha a kezelőorvos értékelése alapján elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

A 6. életévüket betöltött gyermekek és serdülők esetében megfontolandó a dózis naponta egyszer 125 mg-ra emelése a (klinikai/radiológiai) válaszreakció optimalizálásához, a gyógyszer naponta egyszer 50 mg-os adagjának 24 hétig tartó alkalmazását követően. Amikor egy serdülőkorú beteg betölti a 18 éves kort, megfontolandó a dózis fokozatos emelése 250 mg-ig. A korcsoportok szerint javasolt dózisznövelést az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat Javasolt adagolási szintek gyermekek és serdülők populációjában (2 éves kortól 18 éves kor betöltéséig)

Beteg életkora (év)	Kezdődózis	Dózisnövelés
2 – < 6	50 mg naponta egyszer	Nem értelmezhető
6 – < 18	50 mg naponta egyszer	125 mg naponta egyszer

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az a szokásos bevételi időpontot követő 9 órán belül bevehető, közvetlenül étkezés után. Ha több mint 9 óra eltelt, az aznapi dózist ki kell hagyni. A következő napon a dózist a szokásos időpontban kell bevenni.

Hányás

Ha a betegnél hányás jelentkezik a dózis bevétele után, aznap nem szabad újabb adag tablettát bevennie, és másnap a szokásos időpontban, az adagolási rend szerint kell a gyógyszer bevitelét folytatnia.

Dózismódosítások

A gyógyszer okozta súlyos, nem tolerálható mellékhatások kezelése érdekében a Vijoice adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére és/vagy az adagolás abbahagyására lehet szükség.

A Vijoice gyógyszer okozta mellékhatások jelentkezésekor javasolt dózisának csökkentését felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat A Vioice mellékhatások jelentkezésekor javasolt dózisának csökkentése felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Intézkedés	A Vioice adagja a dóziscsökkentés előtt	A Vioice csökkentett adagja
Felnőtt betegek		
Első dóziscsökkentés	250 mg naponta egyszer	125 mg naponta egyszer
Második dóziscsökkentés	125 mg naponta egyszer	50 mg naponta egyszer
Gyermekek és serdülők		
Dóziscsökkentés	125 mg naponta egyszer	50 mg naponta egyszer
	50 mg naponta egyszer	Nem értelmezhető

A Vioice alkalmazását abba kell hagyni azoknál a felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél, akik nem tolerálják a napi 50 mg-os adagot.

A 3–6. táblázat bizonyos gyógyszer okozta mellékhatásokra vonatkozóan foglalja össze a Vioice adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés végleges abbahagyására tett ajánlásokat. A kezelési tervet minden egyes beteg esetében a kezelőorvos klinikai megítélése alapján, a szükséges laboratóriumi értékek figyelembevételével, az egyéni előny/kockázat megítélése alapján határozzák meg.

Hyperglykaemia

A hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell és javasolni kell azon betegeknél, akik prediabétesz állapotában vannak, vagy akiknél az éhomi glükózszt (fasting glucose, FG) > 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l, a testtömegindexük (body mass index, BMI) ≥ 30 vagy az életkoruk ≥ 75 év.

Cukorbetegségben szenvedő betegeknél mindig konzultálni kell diabetológussal vagy a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel.

3. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hyperglykaemia esetén

Éhomi vércukorszint (FG) értékek ¹	javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél
A dózis és az adagolási rend változtatását és egyéb intézkedéseket kizárólag az éhomi plazma- vagy vércukorszint-értékek alapján szabad megtenni.	
1. fokozat > ULN* - 160 mg/dl vagy > ULN - 8,9 mmol/l	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása ² .
2. fokozat > 160–250 mg/dl vagy > 8,9–13,9 mmol/l	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása ² . Felnőtt betegek: - Ha az éhomi glükózszt a megfelelő orális antidiabetikus kezelés mellett 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, a Vioice dózist 1 dózisszinttel csökkenteni kell, és követni kell a különböző éhomi glükózszt-értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat. Gyermekek- és serdülőkorú betegek: - Ha az éhomi glükózszt a megfelelő orális antidiabetikus kezelés mellett 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, meg kell szakítani a Vioice alkalmazását addig, amíg ≤ 1. fokozatra nem javul, majd 50 mg adagban újra kell kezdeni a Vioice alkalmazását és követni kell a különböző éhomi glükózszt-értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat.

3. fokozat > 250–500 mg/dl vagy > 13,9–27,8 mmol/l	A Vioice felfüggesztése. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása², és további antidiabetikus gyógyszerek, például inzulin³ 1–2 napig történő adása mérlegelendő, a hyperglykaemia megszűnéséig, a klinikai javaslatnak megfelelően. Intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő (például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció). Felnőtt betegek: • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re csökken, a Vioice adása a következő dózisszinten ismét elkezdhető. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re, akkor hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel javasolt konzultálni. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelést követően 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni. Gyermek- és serdülőkorú betegek: • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re csökken, a Vioice adása az 50 mg-os dózisszinten ismét elkezdhető. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re, akkor a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel javasolt konzultálni annak megállapítására, hogy a Vioice-kezelés folytatható-e vagy végleg abba kell-e hagyni. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelést követően 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni. • Ha a hyperglykaemia kiújul ≥ 3. fokozaton, meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását.
4. fokozat > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l	A Vioice felfüggesztése. A megfelelő antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása^{2,3} (intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő [például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció]), 24 órán belüli ismételt éhomi glükózszint-ellenőrzés, a klinikai javaslatnak megfelelően. • Ha az éhomi glükózszint ≤ 500 mg/dl-re vagy $\leq 27,8$ mmol/l-re csökken, akkor a 3. fokozatú értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat kell követni. • Ha az éhomi glükózszint igazoltan > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni.
*ULN: a normáltartomány felső határértéke ¹ Az éhomi glükózszint a CTCAE 4.03-as verzió szerinti hyperglykaemia fokozat-besorolásának megfelelő (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai). ² Megfelelő antidiabetikum, például ≥ 10 éves betegeknél metformin, vagy felnőtt betegeknél SGLT2-gátlók vagy inzulinérzékenyítő szerek (például a tiazolidin-dionok vagy dipeptidil peptidáz-4-gátlók) adását kell elkezdeni, és azok alkalmazási előírásában át kell tekinteni az adagolásra és a dózistitrlásra vonatkozó ajánlásokat, valamint a diabetes kezelésére vonatkozó helyi irányelveket is figyelembe kell venni. ³ Az engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program ajánlása szerint 1–2 napig, a hyperglykaemia megszűnéséig inzulin alkalmazható. Ugyanakkor, tekintettel az alpelizib rövid felezési idejére, valamint arra, hogy a glükózszint a Vioice-kezelés felfüggesztése után várhatóan normalizálódik, az alpelizib-indukálta hyperglykaemiás esetek többségében ez valószínűleg nem szükséges.	

Bőrkiütés

Profilaktikusan orális antihisztamin adása mérlegelendő a Vioice-kezelés megkezdésekor. Ezenkívül a bőrkiütéssel járó tünetek kezelésére antihisztaminok javasoltak.

A bőrkiütés első tüneteinek megjelenésekor lokális kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni, és a közepesen súlyos vagy súlyos bőrkiütések esetén meg kell fontolni szisztémás kortikoszteroidok adását. A bőrkiütés súlyossága alapján a Vioice adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 4. táblázat is mutatja. Ha bőrt érintő súlyos mellékhatás (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) diagnózisát állapítják meg, akkor a Vioice alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

4. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések bőrkiütés esetén

Fokozat ¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek ²
Minden fokozat	Bőrgyógyással történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell.
1. fokozat (A testfelszín < 10% át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid-kezelés elkezdése javasolt. A tünetek kezelése érdekében orális antihisztamin-kezeléssel történő kiegészítés mérlegelendő. Amennyiben az aktív bőrkiütés 28 napon belül a megfelelő kezelés ellenére sem javul, kis dózisú szisztémás kortikoszteroiddal kell kiegészíteni a kezelést.
2. fokozat (A testfelszín 10–30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid- és orális antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása javasolt. Kis dózisú szisztémás kortikoszteroid-kezelés mérlegelendő. Amennyiben a bőrkiütés 10 napon belül ≤ 1. fokozatúvá javul, a szisztémás kortikoszteroid elhagyható.
3. fokozat (pl. gyógyszeres kezelésre nem reagáló, súlyos bőrkiütés) (A testfelszín > 30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	A Vioice felfüggesztése, majd lokális/szisztémás kortikoszteroid- és orális antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása javasolt. Felnőtt betegek: - Amint a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá javult, a Vioice adását újra kell kezdeni eggyel alacsonyabb dózisszinten. Gyermekek- és serdülőkorú betegek: - Amint a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal az orális antihisztamin-kezelés folytatása mellett, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. - Véglegesen abba kell hagyni a Vioice alkalmazását, ha: - A kiütés kialakulásakor már alkalmaztak antihisztaminokat, amelyek dózisa nem emelhető ≥ 3. fokozatú bőrkiütés újul ki
4. fokozat (például súlyos bullosus, hólyagokkal járó vagy hámló bőrbetegségek) (a testfelszín bármilyen %-át érinti, extensív felülfertőzéssel jár, aminek kezelésére intravénás antibiotikum javallott; életveszélyes következményei vannak)	A Vioice adását végleg abba kell hagyni.

¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás.

² A bőrkiütés fellépése előtt adott antihisztaminok mérsékelhetik a bőrkiütés incidenciáját és súlyosságát.

Hasmenés vagy colitis

Gyermekek- és serdülőkorú betegeknél megfontolandó a gastrointestinalis betegségek kezelésében jártas szakorvossal folytatott konzultáció.

5. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hasmenés vagy colitis esetén

Fokozat¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek
1. fokozat	Nem szükséges a Vioice dózisának módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát.
2. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát. Felnőtt betegek²: • Kiújuló, ≥ 2. fokozatú toxicitás esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermekek- és serdülőkorú betegek²: • Kiújuló, ≥ 2. fokozatú toxicitás esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni.
3. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát. Felnőtt betegek^{2,3}: • Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, ezt követően a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermekek- és serdülőkorú betegek^{2,3}: • Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. • Kiújuló, ≥ 3. fokozatú toxicitás esetén meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását.
4. fokozat	A Vioice adását végleg abba kell hagyni ³ .

¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás.

² 2. és 3. fokozatú colitis esetén meg kell fontolni kiegészítő kezelés, például szteroidok alkalmazását.

³ 3. és 4. fokozatú hasmenés esetén a betegeket a helyi kezelési standard szerint kell kezelni, beleértve az elektrolitok szintjének monitorozását, hányáscsillapító és hasmenés elleni gyógyszerek adását, és/vagy folyadék- és elektrolitpótlást, ahogy az klinikailag javallott.

6. táblázat Dózismódosítás és más intézkedések egyéb toxicitások esetén (kivéve a hyperglykaemiát, a bőrkiütést, a hasmenést vagy colitist)

Fokozat ¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek
1. vagy 2. fokozatú	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát ^{2,3,4,5} .
3. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Felnőtt betegek^{2,3}: - Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermekek- és serdülőkorú betegek^{4,5}: - Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. - Ha a nemkívánatos gyógyszerhatás kiújul $\geq$ 3. fokozaton, meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását. - Meg kell fontolni az adott nemkívánatos gyógyszerhatást illetően tapasztalattal rendelkező szakorvossal folytatott konzultációt.
4. fokozat	A Vioice adását végleg abba kell hagyni.
¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás. ² Felnőtt betegek 2. fokozatú összbilirubinszint-emelkedése esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Ha legfeljebb 14 napon belül javulás lép fel, az adagolást ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Ha 14 napon túl lép fel javulás, akkor eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni a Vioice adagolását. ³ Felnőtt betegek 2. és 3. fokozatú pancreatitis esetén a Vioice adagolásának felfüggesztése, amíg a pancreatitis $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását a következő, alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Csak egy dóziscsökkentés engedélyezett. Ha a toxicitás visszatér, akkor a Vioice adását végleg abba kell hagyni. ⁴ Gyermekek- és serdülőkorú betegek 2. fokozatú összbilirubinszint-emelkedése esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Ha legfeljebb 14 napon belül javulás lép fel, az adagolást ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Ha 14 napon túl lép fel javulás, a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni (125 mg-os vagy 50 mg-os adagokat kapó betegeknél). ⁵ Gyermekek- és serdülőkorú betegek 2. és 3. fokozatú pancreatitis esetén a Vioice adagolásának felfüggesztése, amíg a pancreatitis $<$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni. Ha a toxicitás visszatér, akkor a Vioice adását végleg abba kell hagyni.	

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont). Ebben a populációban elővigyázatosság szükséges, ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Májkárosodás

Egy, a májkárosodás hatásait normális vagy károsodott májműködésű felnőtteknél megfigyelő vizsgálat alapján az enyhe, közepes fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (sorrendben Child-Pugh A, B vagy C stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A rosszindulatú daganatos betegek és a PROS-ban szenvedő felnőttek, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek egy populációs farmakokinetikai elemzése alapján enyhe (eGFR $60 - < 90$ ml/perc/1,73 m²) / (CL_{cr} $60 - < 90$ ml/perc) vagy közepes fokú (eGFR $30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos fokú (eGFR ≤ 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel alpelizibbel nincs tapasztalat ebben a populációban.

Gyermekek és serdülők

A Vioice biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Vioice orális alkalmazásra való. A gyógyszert rögtön étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd 5.2 pont).

A tablettát egészben kell lenyelni (a lenyelés előtt nem szabad a tablettát összerágni, összetörni vagy kettévágni), vagy pedig belsőleges szuszpenzió formájában kell beadni abban az esetben, ha a beteg nem tudja lenyelni a tablettát (lásd 6.6 pont).

A buboréksomagolás felbontásakor eltört, megrepedt vagy más módon sérült Vioice tablettákat nem szabad felhasználni.

Lehetőség van arra, hogy a Vioice-ot táplálószondán keresztül adják be azoknak a betegeknek, akik nem tudnak tablettákat lenyelni. A filmtablettából szuszpenziót kell készíteni, majd azt 5–12 Fr átmérőjű szilikon vagy poliuretán orr-gyomorszondán, illetve 12–24 Fr átmérőjű szilikon gyomorszondán keresztül kell beadni (lásd 6.6 pont).

Alternatív gyógyszerforma

A Vioice 50 mg granulátum tasakban formájában is elérhető. A Vioice granulátum kizárólag az 50 mg-os dózis beadásához használható; nem szabad több tasak granulátumot alkalmazni, illetve szintén nem szabad egy tasak tartalmát csak részben felhasználni.

Kérjük, olvassa el a Vioice 50 mg granulátum tasakban készítmény alkalmazási előírást.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)

Vioice-szal kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angioedemát is) fordultak elő, amik többek között a következő tünetekben jelentkeztek: dyspnoe, rohamokban jelentkező kipirulás, bőrkiütés, láz vagy tachycardia (lásd 4.8 pont). A Vioice adását fel kell függeszteni és végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik súlyos túlérzékenységi reakciókat tapasztaltak. A megfelelő kezelést azonnal el kell kezdeni.

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

A bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens–Johnson-szindróma (SJS), erythema multiforme (EM), toxikus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) fordultak elő onkológia alkalmazás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél. Ezek a mellékhatások Vioice-szal kezelt betegeknél is bekövetkezhetnek.

A kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében a bőrt érintő súlyos mellékhatás (SCAR) szerepel.

A betegeket tájékoztatni kell a bőrt érintő súlyos mellékhatások okozta jelekről és tünetekről (például a lázas prodromáról, az influenzaszerű tünetekről, a nyálkahártya-léziókról vagy a progresszív bőrképződésről). Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatások okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek, a Vijoice adását meg kell szakítani, amíg a reakciók etiológiáját meghatározzák. Bőrgyógyással történő konzultáció javasolt.

Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatás megerősítésre kerül, akkor a Vijoice alkalmazását végleg abba kell hagyni. A Vijoice adását nem szabad újra elkezdeni azoknál a betegeknél, akiknél az előbb felsorolt, bőrt érintő súlyos mellékhatásokat észlelték. Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatás nem kerül megerősítésre, a Vijoice dózisának csökkentésére, topikális vagy szisztémás kortikoszteroidok alkalmazására, vagy orális antihisztamin-kezelés adására lehet szükség, amint azt a 4. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

Vijoice-szal kezelt betegeknél súlyos, néhány esetben hyperglykaemiás hyperosmolaris nem ketotikus szindrómával (HHNKS) társult hyperglykaemia fordult elő (lásd 4.8 pont). Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt betegeknél ketoacidosis végzetes kimenetelű esetei fordultak elő.

Onkológiai ellátásban a kiinduláskor fennálló cukorbetegség és prediabetes, a kiinduláskor fennálló ≥ 30 -as BMI és a kiinduláskor ≥ 75 éves életkor a hyperglykaemia kockázati tényezőjének bizonyult alpelizibbel kezelt betegeknél.

Mivel a hyperglykaemia a kezelés elkezdése után gyorsan jelentkezhet, ezért az első 4 héten gyakori önellenőrzés javasolt, különösen a kezelés első 2 hetében, a klinikailag javallott módon. A 7. táblázat az éhomi vércukorszint ellenőrzésére egy konkrét monitorozási tervjavaslatot tartalmaz.

Minden beteget oktatni kell azokra az életmódváltoztatásokra, amelyek csökkenthetik a hyperglykaemiát (például a diétás megkorlátozásokra és a testmozgásra).

7. táblázat Az éhomi vércukorszint monitorozási terve

	Az éhomi vércukorszint és a HbA _{1c} -szint monitorozásának javasolt terve minden, Vioice-szal kezelt beteg esetében	Az éhomi vércukorszint és a HbA _{1c} -szint monitorozásának javasolt terve a Vioice-szal kezelt diabéteszes, prediabéteszes, ≥ 30-as BMI értékkel rendelkező vagy ≥ 75 éves betegeknel
A Vioice-kezelés elkezdése előtt, a szűrés alkalmával	ellenőrizze az éhomi plazmaglükóz (FG) - és HbA _{1c} -szintet, és optimalizálja a beteg vércukorszintjét (lásd 3. táblázat).	
A Vioice-kezelés elkezdése után	a beteg rendszeresen ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét legalább hetenként egyszer az első 2 héten, utána pedig legalább 4 hetenként és klinikailag indokolt esetben, egy egészségügyi szakember utasításai szerint ¹ .	a beteg gyakrabban ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét legalább két hétig. Utána – egy egészségügyi szakember utasításai szerint ¹ – folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását a hyperglykaemia megfelelő kezeléséhez szükséges gyakorisággal.
	a HbA _{1c} -szintet 3 havonta kell ellenőrizni a klinikai javallatnak megfelelően.	
Ha a Vioice-kezelés elkezdése után hyperglykaemia alakul ki	rendszeresen monitorozza az éhomi vércukorszintet, a helyi kezelési standardnak megfelelően, és legalább addig, amíg az éhomi vércukorszint a normális szintre nem csökken.	
	Az antidiabetikus gyógyszerrel történő kezelés alatt folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását 8 hétig hetente legalább egyszer, majd ezt követően kéthetente egyszer, valamint monitorozza az éhomi vércukorszintet egy, a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakember utasításai szerint.	

¹ A vércukorszint ellenőrzéseket az orvos javaslata szerint kell elvégezni, a klinikailag javallott módon.

A betegeket tájékoztatni kell a hyperglykaemia okozta jelekről és tünetekről (ilyen például a fokozott szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a megszokottnál nagyobb mennyiségű vizelet és a fogyás melletti megnövekedett étvágy).

A Vioice biztonságosságát 1-es típusú és kezeletlen 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek nem igazolták. Azoknak a betegeknek, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepel, intenzifikált diabetes elleni kezelésre lehet szükségük, és szorosan monitorozni kell őket.

A hyperglykaemia súlyossága alapján a Vioice adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 3. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Pneumonitis

Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél pneumonitis, többek között annak súlyos esetei/akut interstitialis tüdőbetegség fordult elő. Ez a Vijoice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről. Azoknál a betegeknél, akiknél újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési tünetek jelentkeznek, vagy feltételezhetően pneumonitis alakult ki, a Vijoice-kezelést azonnal meg kell szakítani, és a beteget pneumonitis gyanújával ki kell vizsgálni. A diagnózis felállításakor nem fertőzőes eredetű pneumonitisre kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, köhögés, dyspnoe, vagy akiknél a radiológiai vizsgálaton interstitialis infiltrátumok észlelhetők, és akiknél a fertőzést, a neoplasticus elváltozást, mint kiváltó okot, valamint egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A Vijoice alkalmazását végleg abba kell hagyni minden olyan betegnél, akinél pneumonitist igazoltak.

Hasmenés vagy colitis

Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél súlyos hasmenés és annak klinikai következményei, mint például dehydratio és akut vesekárosodás, valamint colitis fordultak elő. Ez a Vijoice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat.

A betegeknél monitorozni kell a hasmenés és a colitis egyéb tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és a nyákos vagy véres székletet. A hasmenés vagy a colitis súlyossága alapján a Vijoice-kezelés felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt az 5. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy kezdje meg a hasmenés kezelését, fogyasszon több folyadékot és szóljon a kezelőorvosának, ha a Vijoice alkalmazása közben hasmenés vagy colitisre utaló egyéb tünetei alakulnak ki. Colitis esetén szükségessé válhat kiegészítő kezelés, mint például az enterálisan ható és/vagy szisztémás szteroidok alkalmazása.

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az alpelizib-kezelés során, és az alpelizib-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig. Jelenleg nem ismert, hogy az alpelizib csökkentheti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek mechanikus (barrier) típusú fogamzásgátlási módszert is kell használniuk (lásd 4.6 pont).

Azoknak a férfi betegeknél, akiknek a szexuális partnere terhes, lehetséges, hogy terhes, vagy aki teherbe eshet, óvszer használata javasolt az alpelizib alkalmazása alatt és az alpelizib-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, milyen hosszú távú hatásokat fejt ki a Vijoice a 2 – < 18 éves, PROS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek növekedésére és fejlődésére.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerek, amelyek növelhetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Emlőrák-rezisztencia protein (BCRP, breast cancer resistance protein)-inhibitorok

Az alpelizib *in vitro* egy BCRP-szubsztrát. A BCRP érintett az alpelizib hepatobiliaris exportjában és intestinalis szekréciójában, ezért az elimináció alatt a BCRP gátlása a májban és a béltraktusban az alpelizib szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Ezért elővigyázatosság és a toxicitásokra irányuló monitorozás javasolt BCRP-inhibitorok (pl. ciklosporin) egyidejű alkalmazása esetén.

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Savcsökkentő szerek

A H₂-receptor-antagonista ranitidin egyidejű alkalmazása az egyszeri, 300 mg-os (onkológia ellátás keretében javallott) orális dózisban adott alpelizibbel, kis mértékben csökkentette az alpelizib biohasznosulását, és csökkentette az alpelizib teljes expozícióját. Alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel jelenlétében, ranitidin mellett, az AUC_{inf} átlagosan 21%-kal, és a C_{max} 36%-kal csökkent. Étél jelenléte nélkül a hatás még kifejezettebb volt, az AUC_{inf} 30%-kal és a C_{max} 51%-kal csökkent ranitidin mellett, a ranitidin egyidejű alkalmazása nélküli éhomi állapothoz képest. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a savcsökkentő szerek, köztük a protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor-antagonisták és savlekötők egyidejű alkalmazásának nincs az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt, jelentős hatása. Ennélfogva az alpelizib alkalmazható savcsökkentő szerekkel egyidejűleg, feltéve, hogy az alpelizibet közvetlenül étkezés után veszik be (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-induktorok

Naponta egyszer 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) 7 napon át tartó alkalmazása, majd a 8. napon alpelizib egyszeri 300 mg-os per os dóziséval történő egyidejű beadása esetén 38%-kal csökkent az alpelizib C_{max} értéke és 57%-kal csökkent annak AUC-je egészséges felnőtteknél (N = 25). Naponta egyszer 600 mg rifampicin 15 napon át tartó alkalmazása és azzal párhuzamosan naponta egyszer 300 mg alpelizib a 8. naptól a 15. napig tartó alkalmazása esetén az alpelizib dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} értéke 59%-kal, AUC-je pedig 74%-kal csökkent.

Erős CYP3A4-induktor egyidejű alkalmazása esetén csökken az alpelizib AUC-je, ami mérsékelheti az alpelizib hatásosságát. Az alpelizib és erős CYP3A4-induktorok (például apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin, rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Meg kell fontolni egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerként olyan alternatív szer alkalmazását, amely nem vagy minimális mértékben indukálja a CYP3A4-et.

Gyógyszerek, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja az alpelizib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok

Nem szükséges a dózis módosítása, amikor az alpelizibet egy CYP3A4-szubsztráttal (például everolimusz, midazolám), CYP2C8-szubsztrátokkal (például repaglinid), CYP2C9-szubsztrátokkal (például warfarin) vagy CYP2C19-szubsztrátokkal (például omeprazol) adják egyidejűleg. CYP2B6-szubsztrátoknál (pl. bupropion) nem észlelték az expozíció számottevő változását alpelizibbel kombinációban történő alkalmazásuk esetén, az eredményeket azonban elővigyázatossággal kell értelmezni az adatok korlátozottsága miatt (lásd 5.2 pont).

Egy gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban az alpelizib everolimusszal, egy szenzitív CYP3A4-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása megerősítette, hogy az alpelizib és a CYP3A4-szubsztrátok között nincsenek klinikailag jelentős farmakokinetikai kölsönhatások (az AUC 11,2%-kal csökkent). Nem észleltek változást az everolimusz-expozícióban 250–300 mg közé eső alpelizib dózisok mellett.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) alpelizibbel történő alkalmazása esetén átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf} és a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához viszonyítva; ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Olyan anyagok, amelyek transzporterek szubsztrátjai

In vitro vizsgálatok alapján az alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) képes gátolni az OAT3 gyógyszertranszporterek, valamint az intestinaális BCRP és P-gp működését. Az alpelizibet elővigyázatossággal kell alkalmazni ezen transzporterek szűk terápiás indexű, szenzitív szubsztrátjaival kombinálva, ugyanis az alpelizib megnövelheti ezen szubsztrátok szisztémás expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Az alpelizib és a hormonális fogamzásgátlók közötti gyógyszerkölcsonhatás-potenciált értékelő klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttkorú egészséges önkénteseknél és rosszindulatú daganatos betegeknél végeztek (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig. Jelenleg nem ismert, hogy az alpelizib csökkentheti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek mechanikus (barrier) típusú fogamzásgátlási módszert is kell használniuk.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a szexuális partnere terhes, lehetséges, hogy terhes, vagy aki teherbe eshet, óvszer használata javasolt a Vioice alkalmazása alatt és a kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig.

Terhesség

Az alpelizib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az alpelizib hatásmechanizmusa alapján azonban felmerül a veleszületett rendellenességek kockázata. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Vioice nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi az alpelizib alkalmazását.

A Vioice-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a reprodukciós potenciállal rendelkező nők terhességi státuszát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alpelizib kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A szoptatott csecsemőnél jelentkező súlyos mellékhatások lehetősége miatt javasolt, hogy a nők ne szoptassanak a kezelés alatt és az utolsó Vioice-dózis bevitelét követően még legalább 1 hétig.

Termékenység

Az alpelizib fertilitásra gyakorolt hatásait illetően nincsenek klinikai adatok. Állatokkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási és termékenységi vizsgálatok alapján az alpelizib károsíthatja a reprodukciós potenciállal rendelkező férfiak és nők fertilitását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vioice kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kimerültség és homályos látás lépett fel onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél, és ez a Vioice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat. A betegeknél azt kell javasolni, hogy ha a kezelés ideje alatt fáradtságot vagy homályos látást észlelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokban felnőtt betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: hyperglykaemia (27,8%), hasmenés (27,8%), fejfájás (22,2%), stomatitis (16,7%), alopecia (16,7%), dermatitis (16,7%), bőrszárazság (16,7%) és hányinger (11,1%) voltak. A 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: csökkent foszfátszint a vérben (11,1%), kiszáradás (5,6%), emelkedett kreatininszint a vérben (5,6%) és emelkedett glükózszt (5,6%). Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a kiszáradás (5,6%) és a hyperglykaemia (5,6%). A (bármely fokozatú) alopecia volt dóziscsökkentéshez vezető nemkívánatos gyógyszerhatás (5,6%). Az adagolás felfüggesztéséhez vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: hányás (5,6%), hányinger (5,6%), a nyálkahártya szárazsága (5,6%) és fejfájás (5,6%).

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokban gyermek- és serdülőkorú betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: stomatitis (23,1%), és hasmenés (12,8%). Nem számoltak be 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatásokról. Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a hányás (2,6%) és a kiszáradás (2,6%). Az adagolás felfüggesztéséhez vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: hányás (2,6%) és kiszáradás (2,6%).

A beavatkozással járó, II. fázisú klinikai vizsgálatban gyermek- és serdülőkorú betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: hasi fájdalom (33,7%), fejfájás (30,3%), hasmenés (28,1%) és hányás (24,7%). A 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: lipázszt emelkedése (3,4%), étvágycsökkenés (1,1%) és hasmenés (1,1%). Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a hasmenés (1,1%), a fejfájás (1,1%) és a bőrkárosítás (1,1%). Nemkívánatos gyógyszerhatás miatt a betegek 9,0%-ánál kellett felfüggeszteni az adagolást, az ezt szükségessé tevő, leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerhatások pedig a következők voltak: hányás (2,2%), bőrkárosítás (2,2%) és hasmenés (2,2%). A kezelés abbahagyásához vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: alopecia (2,2%) és étvágycsökkenés (1,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása 18 felnőtt és 39 gyermek- vagy serdülőkorú beteg retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatainak adatain alapszik. Ezeket a betegeket engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében kezelték alpelizibbel, a kezdőadag pedig 250 mg volt felnőtt betegek, illetve 50 mg volt gyermek- és serdülőkorú betegek számára. Az expozíció medián időtartama 42 hónap volt (tartomány: 3,4–74,8 hónap). A mellékhatások felsorolása ezen kívül egy II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálat adatain is alapszik. Ebben a vizsgálatban 89 gyermek- vagy serdülőkorú beteg vett részt (közülük 82 fő volt 6 – < 18 éves, és 7 fő volt 2 – < 6 éves), akiket 50 mg-os kezdő adagban adott alpelizibbel kezeltek hozzávetőlegesen 30 hónap medián időtartamig. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes nemkívánatos gyógyszerhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

8. táblázat Vijoice-ot kapó betegeknél megfigyelt nemkívánatos gyógyszerhatások

Nemkívánatos gyógyszerhatások	EPIK-P1 és EPIK-P3* retrospektív időszak összevont adatai		EPIK-P2 ¹	Legmagasabb gyakorisági kategória felnőtteknél, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél
	Felnőtt betegek N = 18	Gyermekek és serdülők N = 39	Gyermek- és serdülőkorú betegek N = 89	
	Minden fokozat n (%)	Minden fokozat n (%)	Minden fokozat n (%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
Túlérzékenység [#]	-	-	-	Gyakori
Anyagscere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Hyperglykaemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Nagyon gyakori
Étvágycsökkenés	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Nagyon gyakori
Kiszáradás	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Fejfájás	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Hasmenés	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Nagyon gyakori
Hányás	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Nagyon gyakori
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Nagyon gyakori
Hányinger	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Bőrkíütés ³	-	-	10 (11,2)	Nagyon gyakori
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Nagyon gyakori
Száraz bőr	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Nagyon gyakori
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Nagyon gyakori
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Gyakori
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Nyálkahártya-szárazság ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Gyakori

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ⁷				
Csökkent foszfátszint a vérben	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Nagyon gyakori
Csökkent kalciumszint a vérben ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Nagyon gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Nagyon gyakori
Emelkedett glikált hemoglobin-szint ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Nagyon gyakori
Emelkedett glükózsztint	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Nagyon gyakori
Emelkedett lipázszint ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Nagyon gyakori

A CTCAE 4.03 verziója szerinti osztályozás.

¹ Az EPIK-P2 adatai az alpelizib-kezelés időszakára vonatkoznak, amelybe beletartoznak azoknak a gyermek- és serdülőkorú betegeknek az adatai, akik legalább egy dózis alpelizibet kaptak, beleértve azokat a betegeket is, akik placebóról tértek át alpelizibre a 16 hetes placebokontrollos időszakot követően.

² Hyperglykaemia: ide tartozik a hyperglykaemia, az emelkedett glikált hemoglobin-szint és az emelkedett vércukorszint.

³ Bőrkütiés: ide tartozik a bőrkütiés, az erythemás kütiés, a maculosus exanthema, a maculo-papulosus kütiés, és a papulosus exanthema. Bőrkütiésről az EPIK-P2 vizsgálatban az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegek 13,8%-ánál számoltak be.

⁴ Dermatitis: ide tartozik a dermatitis, a gyógyszerkütiés és az ekcéma.

⁵ Acne: ide tartozik az acne és a dermatitis acneiformis.

⁶ Nyálkahártya-szárazság: ide tartozik a szájszárazság és a vulvovaginalis szárazság.

⁷ A laboratóriumi kifejezések gyakoriságai a kiindulás utáni legrosszabb laborértékeket tapasztaló betegek arányát jelzik.

⁸ Ezt a paramétert a kalcium korrigált értékei alapján határozták meg.

⁹ Nem ismert a CTCAE szerinti fokozatbesorolás.

¹⁰ Emelkedett lipázszintről az EPIK-P2 vizsgálatban az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegek 23,8%-ánál számoltak be.

* Az EPIK-P3 vizsgálatban negyven beteg folytatta az alpelizib-kezelést a prospektív időszakban. Az EPIK-P3 vizsgálat prospektív időszakának 3 éves elemzéséből származó, kiegészítő gyógyszerbiztonsági adatok – amelyeket további 39,1 hónap (tartomány: 17–42 hónap) medián időtartamú expozícióval nyertek – nem igazoltak további nemkívánatos gyógyszerhatásokat vagy klinikailag releváns laboratóriumi eltéréseket.

Ezeket a nemkívánatos gyógyszerhatásokat az EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 vizsgálatok figyelembe vett biztonságossági populációin kívül jelentették. A gyakorisági kategória becslésére az EPIK-P2 vizsgálat alapján, az alkalmazási előírásra vonatkozó 2009-es irányelv 4.8 pontja (*Spontán bejelentésből származó mellékhatások*) került sor.

A kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Gastrointestinalis mellékhatások

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokba beválasztott betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult hasmenés (57-ből 10 főnél), a bármilyen fokozatú hasmenés bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 61,3 hét (tartomány: 3,3–123,1 hét) volt a felnőtt betegekénél, míg 12,4 hét (tartomány: 2,4–133,4 hét) volt a gyermek- és serdülőkorú betegekénél. A gyermek- és serdülőkorú betegek 2,6%-ánál számoltak be 2. fokozatú hasmenésről (ennél súlyosabb nem is fordult elő). A felnőtt betegek 11,1%-a alkalmazott hasmenés elleni gyógyszert a tünetek kezelésére (lásd 4.2 pont).

A II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálatba beválasztott gyermek- és serdülőkorú betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult hasmenés (89-ből 25 főnél), a bármilyen fokozatú hasmenés bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 14,1 hét (tartomány: 0,1–71,1 hét) volt. 2. és 3. fokozatú hasmenésről a betegek sorrendben 3,4%-ánál, illetve 1,1%-ánál számoltak be. A legsúlyosabb a 3. fokozat volt. A gyermek- és serdülőkorú betegek 13,5%-a alkalmazott hasmenés elleni gyógyszert a tünetek kezelésére (lásd 4.2 pont).

Alopecia

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokba beválasztott felnőtt betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult alopecia (18-ből 3 főnél), a bármilyen fokozatú alopecia bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,6 hét (tartomány: 13,0–34,0 hét) volt. Alopeciáról a betegek 36,3%-ánál számoltak be az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegekénél, akik a beavatkozással járó, II. fázisú klinikai vizsgálatban vettek részt.

A II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálatba beválasztott gyermek- és serdülőkorú betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult alopecia (89-ből 11 főnél), a bármilyen fokozatú alopecia bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 40,4 hét (tartomány: 3,6–110,6 hét) volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az onkológiai ellátás keretében bekövetkezett túladagolással járó mellékhatások összhangban voltak az alpelizib biztonságossági profiljával, és közéjük tartozott a hyperglykaemia, a hányinger, a gyengeség és a bőrkiütés.

Kezelés

Túladagolásnál minden esetben, amikor az szükséges, általános tüneti és szupportív intézkedéseket kell kezdeni. A Vioice-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, foszfatidil-inozitol-3-kináz-(PI3K) gátlók, ATC kód: L01EM03

Hatásmechanizmus

Az alpelizib egy α -specifikus, I. osztályba tartozó foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K α)-inhibitor. A PI3K katalitikus α -alegységét (PIK3CA) kódoló génben bekövetkező funkcionyerő mutációk a PI3K α aktivációjához és az AKT-szignalizációjához, cellularis transzformációhoz, valamint a tumorok generálódásához vezetnek az *in vitro* és az *in vivo* modellekben.

Vizsgálati eredmények alapján a PIK3CA mozaikos genotípust eredményező szomatikus aktiváló mutációi túlnövekedések és malformációk spektrumát idézik elő, amelyek klinikailag felismerhető rendellenességek, ismert nevükön a PROS kiterjedt csoportját alkotják.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

EPIK-P1

A Vioice-ot egy retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatban tanulmányozták, amelyet 57, olyan 2 éves és idősebb, PROS-ban szenvedő betegnél végeztek, akik engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében kaptak Vioice-ot. A beválasztható betegeknél a PROS olyan klinikai manifesztációi álltak fenn, amelyeket a kezelőorvos súlyosnak vagy életet veszélyeztetőnek, egyúttal kezelést igénylőnek minősített, továbbá dokumentáltan fennállt náluk a PIK3CA gén mutációja.

Az EPIK-P1 vizsgálatban 18 felnőtt beteg vett részt, akik számára a Vioice ajánlott dózisa 250 mg volt. A vizsgálatban 39 gyermek- és serdülőkorú (2 és < 18 éves kor közötti) beteg is részt vett, akik közül 35-en a Vioice ajánlott 50 mg-os kezdő dózisát kapták. A gyermek- és serdülőkorú betegek huszonöt százalékánál (25,6%-nál) volt szükség a Vioice adagjának legalább egyszeri emelésére a vizsgálat során.

Beválasztáskor a betegek medián életkora 14 év volt (tartomány: 2–50 év). A betegek 19,3%-a volt 2 – < 6 éves, 21,1%-a 6 – < 12 éves, 28,1%-a 12 – < 18 éves közötti életkorú, 31,6%-uk pedig betöltötte a 18. életévét; a nők aránya 57,9% volt. A beválasztott betegek 93,0%-ánál congenitalis túlnövekedés, 7,0%-uknál pedig a gyermekkor korai szakaszában fellépő túlnövekedés állt fenn. A PROS változatos formában manifestálódott a betegeknél, amelyek között szerepelt a congenitalis lipomatosus túlnövekedéssel, vascularis malformációkkal, epidermalis naevusokkal, valamint scoliosissal/csontváz-/gerincanomáliákkal járó szindróma (congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome, CLOVES; 73,7%), a megalencephalia-kapilláris malformáció polymicrogyria (megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP; 14,0%), a Klippel–Trenaunay-szindróma (KTS; 8,8%), az infiltráló facialis lipomatosus (facial infiltrating lipomatosis, FIL; 5,3%), a megalencephalia-kapilláris malformáció (megalencephaly-capillary malformation, MCM; 1,8%), valamint egyéb állapotok (3,5%). A betegek hét százalékánál (7,0%) fordult elő CLOVES és MCAP egyidejű manifestációja.

A Vioice-expozíció medián időtartama 18,1 hónap (tartomány: 3,4–49,9 hónap) volt az összes beteget illetően, 19,2 hónap (tartomány: 8–49,9 hónap) felnőtt betegeknél és 18 hónap (tartomány: 3,4–41,8 hónap) gyermekeknél és serdülőknél. Az összes beteg hetvenkilenc százaléka (78,9%) (a felnőtt betegek 83,3%-a és a gyermekek és serdülők 76,9%-a) kapott Vioice-ot 12 hónapnál hosszabb ideig.

A vizsgálat fő hatásossági végpontja azon betegek aránya volt, akiknél a 24. héten radiológiai választ állapítottak meg, független központi laboratóriumi ellenőrzés (independent central radiology review, ICRR) során. Ez alatt a mérhető célváltozások (1–3 elváltozás) összesített térfogatának a kiinduláshoz képest bekövetkezett $\geq 20\%$ -os csökkenését értették, feltéve, hogy az egyes célváltozások egyike sem növekedett $\geq 20\%$ -kal a kiinduláshoz képest, továbbá elmaradt a nem céllezíók progressziója és újabb elváltozások sem léptek fel.

További hatásossági végpontok voltak: a válasz időtartama (duration of response, DOR), amely alatt az első dokumentált választól az első dokumentált betegségprogresszió, illetve bármely ok miatti halálozás dátumáig eltelt időt értették.

A felnőttekre, gyermekekre és serdülőkre, valamint az összes betegre vonatkozó eredményeket a 9. táblázat ismerteti. Az elsődleges elemzést a hatásossági populáció al csoportján ($n = 37$) végezték, amelyben 32 betegnél nem hiányzott a 24. heti válasz (teljes esetelemzés).

9. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása az EPIK-P1 vizsgálatban

Hatásossági paraméterek	Felnőtt betegek	Gyermekek és serdülők	Minden beteg
Elsődleges elemzés^{1,2}			
Terápiás választ adók a 24. héten, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95%-os CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
A terápiás válasz időtartama (DOR)			
Medián, hónapokban (tartomány)	NÉ (2,8+; 29,7+)	NÉ (0,03+; 42,9+)	NÉ (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 hónap	40	71	58
% ≥ 12 hónap	20	71	50
NÉ: Nem érték el +: cenzorált megfigyelés ¹ Kiinduláskor a betegek 81%-ánál 1 céllezíó, 16%-uknál 2 céllezíó, 3%-uknál 3 céllezíó állt fenn. ² ICRR határozta meg.			

Kettő gyermekgyógyászati betegnél kellett műtétet végezni a betegség klinikai (radiológiaiilag nem igazolt) progressziója miatt, a 24. hét után. Egyik betegnél sem alakult ki új elváltozás, miközben Vioice-ot kapott a vizsgálatban. A vizsgálat végén az összes beteg 91,2%-a (a felnőtt betegek 88,9%-a és a gyermekek és serdülők 92,3%-a) továbbra is kapta a Vioice-ot.

EPIK-P3

EPIK-P3 II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, beavatkozással járó vizsgálat (amely előtt egy retrospektív, beavatkozással nem járó időszakra került sor), amelyet olyan súlyos vagy életet veszélyeztető PROS-szövődményekkel érintett felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegekkel végeztek, akiket Vioice-szal kezeltek egy engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében, részt vettek az EPIK-P1 vizsgálatban, és még annak befejezése után is folytatták az alpelizib alkalmazását. Ez elsősorban biztonságossági vizsgálat volt, amelyben másodlagos végpontokként szerepeltek egyes hatásossági kimenetek. A Vioice-expozíció medián időtartama 6,7 év volt (tartomány: 0,4–9,5).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén, egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vioice vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően PROS kezelésében, a P/0412/2022 sz. gyermekgyógyászati vizsgálati terv (paediatric investigation plan, PIP) szerint, a jóváhagyott javallat tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alpelizib filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait 2 éves kort betöltött és idősebb, PROS-ban szenvedő betegeknél vizsgálták, étkezés után, napi 50 mg és 250 mg közötti orális adagolási protokoll alkalmazásával.

Felszívódás

Az alpelizib szájon át, étkezés közben történő alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcspontjához eléréséhez szükséges idő (t_{max}) mediánja 3,0 óra volt. Nagy dózisok alkalmazása esetén az étel befolyásolja az alpelizib felszívódását, és a Vioice-ot rögtön étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd 4.2 és 6.6 pont).

Relatív biohasznosulás

Az összetört és vízzel, belsőleges szuszpenzió formájában beadott filmtabletta és az intakt filmtabletta biológiai egyenértékűségét nem igazolták. Azonban a relatív biohasznosulás 300 mg-os, onkológiai ellátás esetén javasolt dóziséval végzett összehasonlító vizsgálatában az összetört készítményből előállított szuszpenzió esetén hasonló expozíció jött létre, mint intakt tabletták alkalmazásakor (C_{max} aránya: 1,00; AUC aránya: 0,96), ami azt jelzi, hogy nincs klinikailag jelentős különbség az expozíció mértékében.

Az alpelizib 50 mg filmtabletta biológiai egyenértékű az alpelizib 50 mg granulátummal, étkezést követő bevételnél, alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étrend elfogyasztását követően, ami azt jelzi, hogy nincs klinikailag releváns különbség az ebből a két gyógyszerformából származó, étkezés közben bevett alpelizib felszívódásának sebességében és mértékében.

Étel hatása

Az étkezés befolyásolja az alpelizib felszívódását, nagy dózisok alkalmazásakor. Egészséges felnőtt önkénteseknél az alpelizib egyetlen, 300 mg-os (onkológiai ellátásban javallott) *per os* dózisa után, éhomi állapothoz viszonyítva, a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étel az AUC_{inf-t} -t 73%-kal, és a C_{max} -ot 84%-kal emelte, míg az alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel az AUC_{inf-t} -t 77%-kal, és a C_{max} -ot 145%-kal növelte. A táplálék hatásának potenciális oka a táplálékbevitelre adott válaszreakcióként, a táplálék zsír- vagy kalóriatartalmára tekintet nélkül kiválasztódó epe, ami növeli a gastrointestinalis oldhatóságot.

Nem észlelték azt, hogy a táplálék klinikailag releváns hatást fejtene ki az alpelizib farmakokinetikájára a granulátum formájú alpelizib egyszeri, 50 mg-os orális dózisának alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étellel együtt történő alkalmazását követően, az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest (kérjük, olvassa el a Viojoy 50 mg granulátum tasakban készítmény alkalmazási előírását).

Eloszlás

Az alpelizib közepes mértékben kötődik a fehérjéhez, 10,8%-os szabad frakcióval, tekintet nélkül a koncentrációra. Az alpelizib egyenletesen oszlott el a vörösvértestek és a plazma között és az átlagos *in vitro* vér-plazma arány 1,03 volt. Mivel az alpelizib a humán efflux-transzporterek szubsztátja, várhatóan nem jut át a vér-agy gáton. Az alpelizib dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogatát *per os* alkalmazást követően (V_{ss}/F) populációs farmakokinetikai (PK) modellalkotás alapján körülbelül 136 liternek becsülték egy PROS-ban szenvedő referencia betegnél (nő, normális vesefunkció, 61 kg).

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy a fő metabolikus útvonal a hidrolízis útján képződött BZG791 metabolit, ami kémiai és enzimatisz amid hidrolízis útján képződött, amelyet a CYP3A4-mediált hidroxileződés követett. Szisztémásan az alpelizib hidrolízise kémiai bomlással és enzimatisz hidrolízissel is végbemegy, amit a mindenhol expresszáldó, nagy kapacitású enzimek (észterázok, amidázok, kolinészterázok) végeznek, nem csak a májra korlátozódva. A CYP3A4 által mediált metabolitok és a glükuronidok adják a dózis ~15%-át, míg a BZG791 teszi ki a dózis ~40-45%-át. A dózis fennmaradó része, amelyet változatlan alpelizib formájában mutattak ki a vizeletben és a székletben, alpelizibként ürült ki, vagy nem szívódott fel.

Elimináció

Az alpelizib felezési idejét populációs farmakokinetikai modellalkotás alapján 7,7 órának becsülték egy PROS-ban szenvedő referencia betegnél (nő, normális vesefunkció, 61 kg).

Egy humán tömegmérleg-vizsgálatban orális adagolást követően az alpelizibet és metabolitjait elsősorban a székletben mutatták ki (81,0%) alpelizib, vagy BZG791 formájában. A vizeletben történő kiválasztása kisebb mértékű (13,5%), részben változatlan formájú alpelizibbel (2%). A [^{14}C]-gyel jelzett alpelizib egyetlen *per os* dózisa után a teljes beadott radioaktív dózis 94,5%-a volt visszanyerhető 8 napon belül.

Linearitás/nonlinearitás

A farmakokinetika lineárisnak bizonyult az adaggal és az idővel kapcsolatban, étkezés utáni adagolás esetén, 30 mg és 450 mg dózis között. Többszöri adagolás után dinamikus egyensúlyi állapotban az alpelizib-expozíció (AUC) csak kismértékben volt magasabb, mint az egyszeri dózist követően, és a naponkénti adagolási rend mellett az átlagos akkumuláció 1,3–1,5 volt.

Metabolikus kölcsönhatás

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok

Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban nem igazolódott klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció 300 mg alpelizib ismételt dózisainak a következő szenzitív szubsztrátok egyszeri dózisával gyógyszerkezelésben történő egyidejű alkalmazásakor: CYP3A4 (midazolám), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) és CYP2B6 (bupropion). A CYP2B6-szubsztrátra (bupropion) vonatkozó adatokat elővigyázatossággal kell értékelni, a kis mintaméret miatt.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) egyidejű alkalmazása 300 mg alpelizib ismételt dózisaival, dinamikus egyensúlyi állapotban azt eredményezte, hogy átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf} , illetve a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához képest. Ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Egy, szenzitív CYP3A4- és P-gp-szubsztrát everolimusszal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban előrehaladott szolid tumoros betegeknél az AUC értéke 11,2%-kal csökkent. Nem várható, hogy a CYP3A4-szubsztrátokkal való gyógyszerkölcsönhatás klinikailag jelentős változást eredményezne.

CYP3A4-induktorok

Egy gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatban az alpelizib és a rifampicin (egy erős CYP3A4-induktor) egyidejű alkalmazása igazolta, hogy klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás lép fel az alpelizib és az erős CYP3A4-induktorok között (lásd 4.5 pont).

Transzporter-alapú interakció

In vitro adatok alapján az OAT3 renális szervesanion-transzporter alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) általi gátlása nem zárható ki, terápiás dózist kapó betegeknél.

Az alpelizib csak gyenge *in vitro* gátlást mutatott a mindenhol expresszáldó efflux-transzporterek (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), a májkeringés beömlésénél lévő, oldható hordozó transzporterek (*solute carrier transporters*) (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) és a vesékben lévő, oldható hordozó transzporterek (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K) irányában. Mivel mind a terápiás dózisok, mind a maximálisan tolerált dózisok melletti dinamikus egyensúlyi állapotú, nem kötött szisztémás koncentrációk (vagy a májkeringés beömlésénél lévő koncentrációk) lényegesen alacsonyabbak, mint a kísérleti körülmények között meghatározott, nem kötött inhibíciós konstans vagy az IC_{50} , a gátlás nem jár klinikai jelentőséggel. A bél lumenében kialakuló magas alpelizib-koncentráció miatt nem lehet teljes mértékben kizárni az intestinaális P-gp-re és a BCRP-re kifejtett hatást.

Különleges betegcsoportok

Az életkor és a nem hatása

A felnőtt, rosszindulatú daganatos betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt és gyermek- vagy serdülőkorú betegek adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az életkor és a nem hatása az alpelizib szisztémás expozíciójára várhatóan nem igényel dózismódosítást.

A testtömeg hatása

A felnőtt, rosszindulatú daganatos betegek, továbbá felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú PROS-betegek adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai elemzések arra mutatnak rá, hogy az alpelizib látszólagos clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeggel nő. Ennek eredményeként a kisebb testtömeghez nagyobb szisztémás expozíció társul, míg nagyobb testtömeg esetén ugyanaz a dózis kisebb mértékű expozíciót eredményez. A rendelkezésre álló adatok alapján e hatás mértéke nem minősül klinikailag számottevőnek, és nem teszi szükségessé a dózis módosítását PROS-ban szenvedő felnőtt betegeknél.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)

A PROS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy a testtömeg egyértelmű hatással van az alpelizib expozíciójára. Naponta egyszer 50 mg alpelizibbel kezelt, 6 – < 18 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotban megállapított átlagos AUC_{24h} a < 30 kg-os betegeknek mért hozzávetőlegesen 7250 ng·h/ml-ről 2540 ng·h/ml-re csökkent a ≥ 60 kg-os betegeknek ($\approx$ 65%-os csökkenés), a $C_{max,ss}$ átlaga pedig hozzávetőlegesen 747 ng/ml-ről 300 ng/ml-re csökkent ($\approx$ 60%-os csökkenés).

Az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságait 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Idősek

A rosszindulatú daganatos betegek és a PROS-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai (PK) elemzése alapján, – amelyben 174 olyan rosszindulatú daganatos beteg adatait vették figyelembe, akik 65 évesek vagy idősebbek voltak (a legidősebb 87 éves volt) – nem várható az, hogy az életkor klinikailag releváns hatást fejtene ki az alpelizib szisztémás expozíciójára. Nincsenek rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok PROS-ban szenvedő idős betegeknek.

Rassz/etnikai hovatartozás

A rosszindulatú daganatos felnőtt betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt betegek és gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzésének adatai alapján – amelyben 542 fehér bőrű beteget, 107 ázsiai beteget, 12 fekete vagy afroamerikai beteget, 21 egyéb rasszba tartozó beteget, valamint 15 ismeretlen rasszbeli hovatartozású beteget vettek figyelembe – a rasszbeli hovatartozásnak nincsen az alpelizib szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatása.

A rosszindulatú daganatos felnőtt betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt betegek és gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzésének adatai alapján – amelyben 105 spanyol-amerikai vagy latin-amerikai etnikumú beteget, 523 nem spanyol-amerikai vagy latin-amerikai etnikumú beteget, valamint 69 ismeretlen etnikai hovatartozású beteget vettek figyelembe – az etnikai hovatartozásnak nincsen az alpelizib szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatása.

Májkárosodás

Egy normál májműködésű, vagy májkárosodásban szenvedő felnőtt résztvevőknél végzett farmakokinetikai vizsgálat alapján a közepes fokú, valamint a súlyos fokú májkárosodásnak nem volt klinikailag jelentős hatása az alpelizib expozíciójára (lásd 4.2 pont). Súlyos májkárosodással érintett résztvevőknél az alpelizib expozíciójának csúcsértéke hasonló volt az egészséges résztvevőknél mért értékhez (a C_{max} GMR [geometriai átlagarány]=1,00 és a teljes alpelizib-expozíció hozzávetőlegesen 26%-kal magasabb volt (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25)).

Vesekárosodás

Rosszindulatú daganatos felnőtt és a PROS-ban szenvedő felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzése – amelyben 433, egészséges veseműködésű beteg ($eGFR \geq 90$ ml/perc/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/perc), 198, enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő beteg ($eGFR 60 - < 90$ ml/perc/1,73 m²) / ($CLcr 60 - < 90$ ml/perc), valamint 66, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő beteg ($eGFR 30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²) vett részt – azt mutatja, hogy az enyhe és a közepes fokú vesekárosodásnak nincs az alpelizib expozíciójára gyakorolt olyan hatása, amely dózismódosítást tenne szükségessé. Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság és ismételt adagolású dózistoxicitás

Az észlelt alpelizib hatások többsége – mint például a glükóz homeosztázisra gyakorolt hatás, ami hyperglykaemiát eredményez, valamint az emelkedett vérnyomás kockázata – az alpelizibnek, mint a PI3K útvonal p110 α -specifikus inhibitorának farmakológiai aktivitásával függött össze. A nemkívánatos események fő célszervei a csontvelő és a lymphoid szövet, a pancreas és mindkét nemnél az egyes szaporítószervek voltak. 8–10 hetes korú patkányoknál indított 4 vagy 13 hétig tartó, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a metszőfogakat és a csontok növekedési korongjait érintő degeneratív hatásokat észleltek. A megfigyelhető nemkívánatos hatást nem okozó szinten (no observed adverse effect level, NOAEL) 4 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatok során az expozíció mértéke 1,3-szorosan, illetve 2,5-szeresen haladta meg a becsült expozíciót (AUC) felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében, napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózis alkalmazása esetén. 13 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatok során az expozíció mértéke 0,2-szeresen, illetve 0,3-szeresen haladta meg a becsült expozíciót (AUC) felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében, napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózis alkalmazása esetén. A csontvelőre, a csontok növekedési korongjaira, a metszőfogakra és a lymphoid szövetre kifejtett mellékhatások a kezelés abbahagyásakor rendszerint reverzibilisek voltak. A pancreasra és a szaporítószervekre gyakorolt hatások nem rendeződtek teljes egészében, de a regenerálódás jelei mutatkoztak. Patkányokon végzett kísérletes vizsgálatokban a bőr gyulladásos elváltozásaira utaló jeleket találtak. Ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatokban a nemkívánatos eseményeket az AUC alapján klinikailag releváns dózisok mellett észlelték.

Cardiovascularis farmakológiai biztonságosság

A hERG csatorna *in vitro* gátlását (IC₅₀ érték 9,4 mikromol, ami hozzávetőlegesen 4,2 mikromol/ml nem kötött állapotú hatóanyagnak felel meg) igazolták olyan koncentrációk mellett, amelyek ~21-szeresen, illetve ~31-szeresen haladták meg a nem kötött állapotú alpelizibnek a felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott maximálisan javasolt dózisainak, azaz napi 250 mg (felnőttek), illetve 50 mg (2–5 éves kor) alkalmazásakor kialakuló maximális (csúcs) humán plazmakoncentrációját. Nem tapasztaltak releváns elektrofiziológiai hatást kutyáknál.

Karcinogenitás és genotoxicitás

Az alpelizib nem bizonyult karcinogénnek egy patkányokkal végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban, amelynek során a hatóanyagot orális tápszondán keresztül, napi rendszerességgel alkalmazták 4 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban (ez körülbelül 0,3-szorosa annak az AUC alapján megállapított klinikai expozíciónak, amely a betegeket a legnagyobb, napi 250 mg-os javasolt dózis esetén éri).

Az alpelizibbel végzett hagyományos *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményeket adtak. Az alpelizib nem bizonyult genotoxikusnak egy ismételt dózisu, patkánnyal végzett toxicitási vizsgálatban mikronukleusz teszt alkalmazásával, az alpelizib napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózisának alkalmazása esetén kialakuló expozíció (AUC) körülbelül 2,6-szereséig, illetve 5,0-szereséig terjedő becsült humán expozíciós szintek (AUC) esetén.

Reproduktív toxicitás

A patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatok igazolták, hogy az alpelizib szájon át történő alkalmazása az organogenesis alatt embriotoxicitást, foetotoxicitást és teratogenitást indukált. Patkányoknál és nyulaknál, prenatális alpelizib-expozíciót követően, a pre- és poszt-implantációs veszteségek incidenciájának növekedését, a foetalis testtömeg csökkenését és a foetalis rendellenességek (megnagyobbodott agykamra, csökkent csontosodás és csontvázfejlődési rendellenességek) incidenciájának növekedését figyelték meg, a 250 mg-os napi dózisu alpelizibbel kezelt felnőtteknél várható expozíciós szinteknél alacsonyabb expozíció mellett, aminek ezáltal potenciális klinikai relevanciája lehet.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban patkányoknál a szaporítószervekre gyakorolt nemkívánatos eseményeket észleltek, például hüvelyi- vagy uterusatrophíát és oestrus ciklus variációkat, patkányoknál és kutyáknál pedig a prostata és a herék tömegének csökkenését, valamint kutyáknál a prostata atrophiját, az AUC alapján, klinikailag releváns dózisok mellett.

Hím és nőtény patkányokkal végzett termékenységvizsgálatok során hasonló hatásokat figyeltek meg. A napi 250 mg-os ajánlott felnőtt dózis körülbelül kétszeresének megfelelő expozíciós szintek (AUC) esetén nőtényeknél több pre- és posztimplantációs veszteséget észleltek, aminek következtében csökkent a beágyazódási helyek és az élő embriók száma. Hímeknél a felnőtteknek ajánlott 250 mg-os napi dózis alkalmazása esetén kialakuló becsült expozícióval (AUC) egyenértékű expozíciós szintek nem befolyásolták a termékenységet és a reprodukciós teljesítményt, beleértve a spermiumok számát és a motilitásukra vonatkozó paramétereket. A napi 250 mg-os felnőtt humán dózishoz megfelelő vagy attól elmaradó expozíciós szintek (AUC) esetén azonban csökkent a járulékos mirigyek (ondóhólyag, prosztata) tömege, ami mikroszkópos vizsgálat során a prosztata esetében atrofíával, és/vagy az ondóhólyag esetében csökkent elválasztással korrelált.

Fototoxicitás

Egy *in vitro* Balb/c 3T3 egér fibroblast sejtvonalon végzett fototoxicitási vizsgálat az alpelizib esetén nem azonosított releváns fototoxicitási potenciált.

Fiatal állatokkal végzett állatkísérletek

Fiatal patkányokkal végzett, 9 hétig tartó toxicitásvizsgálatban, amelyet az állatok 7 napos korában kezdtek meg, a napi 6 mg/ttkg mértékű NOAEL alkalmazásakor alacsonyabb volt az expozíció mértéke AUC alapján, mint napi 50 mg alkalmazása esetén gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Napi 20 mg/ttkg dózis alkalmazásakor (ez 2,2–4,2-szeresen haladja meg a napi 50 mg alkalmazása esetén gyermek- és serdülőkorú betegeknél AUC alapján becsült expozíciót) a vesére kifejtett nemkívánatos, visszafordíthatatlan eseményeket figyeltek meg, köztük extracelluláris mátrix vascularis/perivascularis lerakódását a kis erekben, valamint minimálistól közepesig terjedő mértékű tubulusdegenerációt/-regenerációt a vesepapillában és a -medullában. Ezzel korreláló minimálisan magasabb karbamid-nitrogén-koncentrációkat figyeltek meg a felépülési időszak végén. Ezek a hatások várhatólag nem relevánsak klinikai szempontból a 2 éves kort betöltött betegek számára, mivel a vese különböző fajokban más-más módon fejlődik születés után.

Továbbá kisebb testtömeget, csökkent testtömeg-gyarapodást, késleltetett nemi érést figyeltek meg hímeknél, valamint a combcsont hosszának csökkenését tapasztalták napi 20 mg/ttkg dózis alkalmazása esetén. Nem számoltak be a csontokat (a növekedési korongot is beleértve) érintő kórszövettani eltérésekről.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Mannit (E421)
Karbóximetilkeményítő-nátrium
Hipromellóz (E464)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172), csak az 50 mg-os és a 200 mg-os hatáserősségben

Titán-dioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/Al (polivinilklorid/poli(klór-trifluor-etilén)/alumínium) buboréksomagolás, 14 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban.

Vijoice 50 mg filmtabletta

A csomagolás 28 filmtablettát tartalmaz.

Vijoice 125 mg filmtabletta

A csomagolás 28 filmtablettát tartalmaz.

Vijoice 50 mg és 200 mg filmtabletta

A csomagolás 56 filmtablettát (28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Vijoice belsőleges szuszpenzióként történő elkészítése és alkalmazása

A Vijoice-ot belsőleges szuszpenzió formájában is el lehet készíteni, és étkezés közben be lehet adni azoknak a betegeknek, akik nem tudnak tablettákat lenyelni (lásd 4.2 pont):

- Mielőtt összetörné, helyezze a Vijoice tablettá(ka)t 50–150 ml vizet tartalmazó pohárba, majd hagyja állni körülbelül 5 percig. Kizárólag vízzel készítse el a szuszpenziót.
- Kanállal zúzza össze a tablettá(ka)t, majd addig kevergesse, amíg szájon át bevehető szuszpenzió nem képződik.
- A belsőleges szuszpenziót elkészítés után azonnal meg kell inni.
- A belsőleges szuszpenzió bevétele után töltsön körülbelül 20–50 ml vizet a bevételhez használt pohárba. A korábban már használt kanállal keverje meg a vizet, hogy újraszuszpendálja az esetlegesen a pohárban vagy a kanálon maradt szemcséket, majd a beteg igya meg a pohár teljes tartalmát. Ha még mindig maradnak szemcsék a pohárban, meg kell ismételni ezt a lépést.

- Ha a belsőleges szuszpenziót nem vette be a beteg az elkészítés után 60 percen belül, ki kell önteni.

A Vioice elkészítése és alkalmazása táplálószonda alkalmazása esetén

Lehetőség van arra, hogy a Vioice-ot táplálószondán keresztül adják be azoknak a betegeknek, akik nem tudnak tablettákat lenyelni. A Vioice filmtablettából szuszpenziót kell készíteni, majd azt 5–12 Fr átmérőjű szilikon vagy poliuretán orr-gyomorszondán (a leghosszabb vizsgált szonda 160 cm-es volt), illetve 12–24 Fr átmérőjű szilikon gyomorszondán (a leghosszabb vizsgált szonda 3,5 cm-es volt) keresztül kell beadni (lásd 4.2 pont).

A Vioice tablettából a következők szerint kell szuszpenziót készíteni:

- Mielőtt összetörné, helyezze a Vioice tablettá(ka)t körülbelül 40 ml vizet tartalmazó pohárba, majd hagyja állni körülbelül 5 percig. Kizárólag vízzel készítse el a szuszpenziót.
- Kanállal zúzza össze a tablettá(ka)t, majd addig kevergesse, amíg szuszpenzió nem képződik.
- Közvetlenül az elkészítés után fecskendővel szívja fel a szuszpenziót a pohárból, majd adja be a táplálószondán keresztül.
- A belsőleges szuszpenzió táplálószondás beadása után töltsön körülbelül 40 ml vizet ugyanebbe a pohárba. A korábban már használt kanállal keverje meg a folyadékot, hogy újraszuszpendálja az esetlegesen a pohárban maradt szemcséket. Az előbb használt fecskendővel szívja fel a pohár tartalmát, majd adja be a táplálószondán keresztül. Ha még mindig maradnak szemcsék a pohárban, meg kell ismételni ezt a lépést.
- Ha a szuszpenziót nem vette be a beteg az elkészítés után 60 percen belül, ki kell önteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/001-003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg alpelizibet tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum tasakban (granulátum).

Por és granulátum fehér vagy csaknem fehér színű, szabadon folyó keveréke.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vijoice a PIK3CA gén mutációjával összefüggő túlnövekedési spektrum (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) súlyos vagy életet veszélyeztető megjelenési formáiban szenvedő, szisztémás kezelést igénylő felnőttek, 2 éves és idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vijoice-kezelést a PROS ellátásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Felnőttek

A felnőtt betegek számára javasolt dózis 250 mg naponta egyszer alkalmazva. A kezelést abba kell hagyni, ha progrediál a betegség, súlyosbodnak a PROS tünetei, illetve ha a kezelőorvos értékelése alapján elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

Gyermekek és serdülők (2 éves kortól 18 éves kor betöltéséig)

A gyermek- és serdülőkorú betegek számára javasolt kezdő dózis 50 mg naponta egyszer alkalmazva. A kezelést abba kell hagyni, ha progrediál a betegség, súlyosbodnak a PROS tünetei, illetve ha a kezelőorvos értékelése alapján elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

A 6. életévüket betöltött gyermekek és serdülők esetében megfontolandó a dózis naponta egyszer 125 mg-ra emelése a (klinikai/radiológiai) válaszreakció optimalizálásához a gyógyszer naponta egyszer 50 mg-os adagjának 24 hétig tartó alkalmazását követően. Amikor egy serdülőkorú beteg betölti a 18 éves kort, megfontolandó a dózis fokozatos emelése 250 mg-ig. A korcsoportok szerint javasolt dózisznövelést az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat Javasolt adagolási szintek gyermekek és serdülők populációjában (2 éves kortól 18 éves kor betöltéséig)

Beteg életkora (év)	Kezdődózis	Dózisnövelés
2 – < 6	50 mg naponta egyszer	Nem értelmezhető
6 – < 18	50 mg naponta egyszer	125 mg naponta egyszer

Az 50 mg granulátum tasakban gyógyszerforma kizárólag 50 mg-os dózis alkalmazásához használható fel. Felnőtt betegeknél az 50 mg granulátum tasakban gyógyszerforma kizárólag dóziscsökkentés esetén alkalmazható (lásd 2. táblázat). Nem szabad több tasak granulátum kombinálásával 125 mg, 200 mg vagy 250 mg-os dózist alkalmazni.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az a szokásos bevételi időpontot követő 9 órán belül bevehető közvetlenül étkezés után. Ha több mint 9 óra eltelt, az aznapi dózist ki kell hagyni. A következő napon a dózist a szokásos időpontban kell bevenni.

Hányás

Ha a betegnél hányás jelentkezik a dózis bevétele után, aznap nem szabad újabb adag tablettát bevennie, és másnap a szokásos időpontban, az adagolási rend szerint kell a gyógyszer bevitelét folytatnia.

Dózismódosítások

A gyógyszer okozta súlyos, nem tolerálható mellékhatások kezelése érdekében a Vijoice adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére és/vagy az adagolás abbahagyására lehet szükség.

A Vijoice gyógyszer okozta mellékhatások jelentkezésekor javasolt dózisának csökkentését felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat A Vijoice mellékhatások jelentkezésekor javasolt dózisának csökkentése felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél

Intézkedés	A Vijoice adagja a dóziscsökkentés előtt	A Vijoice csökkentett adagja
Felnőtt betegek		
Első dóziscsökkentés	250 mg naponta egyszer	125 mg naponta egyszer
Második dóziscsökkentés	125 mg naponta egyszer	50 mg naponta egyszer
Gyermekek és serdülők		
Dóziscsökkentés	125 mg naponta egyszer	50 mg naponta egyszer
	50 mg naponta egyszer	Nem értelmezhető

A Vijoice alkalmazását abba kell hagyni azoknál a felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél, akik nem tolerálják a napi 50 mg-os adagot.

A 3–6. táblázat bizonyos gyógyszer okozta mellékhatásokra vonatkozóan foglalja össze a Vijoice adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés végleges abbahagyására tett ajánlásokat. A kezelési tervet minden egyes beteg esetében a kezelőorvos klinikai megítélése alapján, a szükséges laboratóriumi értékek figyelembevételével, az egyéni előny/kockázat megítélése alapján határozzák meg.

Hyperglykaemia

A hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell és javasolni kell azon betegeknél, akik prediabétesz állapotában vannak, vagy akiknél az éhomi glükózszint (fasting glucose, FG) > 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l, a testtömegindexük (body mass index, BMI) ≥ 30 vagy az életkoruk ≥ 75 év.

Cukorbetegségben szenvedő betegeknél mindig konzultálni kell diabetológussal vagy a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel.

3. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hyperglykaemia esetén

Éhomi vércukorszint (FG) értékek ¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek
A dózis és az adagolási rend változtatását és egyéb intézkedéseket kizárólag az éhomi plazma- vagy vércukorszint-értékek alapján szabad megtenni.	
1. fokozat > ULN* - 160 mg/dl vagy > ULN - 8,9 mmol/l	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása ² .
2. fokozat > 160–250 mg/dl vagy > 8,9–13,9 mmol/l	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása ² . Felnőtt betegek: - Ha az éhomi glükózsztint a megfelelő oralis antidiabetikus kezelés mellett 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, a Vioice dózisát 1 dózisszinttel csökkenteni kell, és követni kell a különböző éhomi glükózsztint-értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat. Gyermekek- és serdülőkorú betegek: - Ha az éhomi glükózsztint a megfelelő oralis antidiabetikus kezelés mellett 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, meg kell szakítani a Vioice alkalmazását addig, amíg ≤ 1. fokozatra nem javul, majd 50 mg adagban újra kell kezdeni a Vioice alkalmazását és követni kell a különböző éhomi glükózsztint-értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat.

3. fokozat > 250–500 mg/dl vagy > 13,9–27,8 mmol/l	A Vioice felfüggesztése. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása², és további antidiabetikus gyógyszerek, például inzulin³ 1–2 napig történő adása mérlegelendő, a hyperglykaemia megszűnéséig, a klinikai javaslatnak megfelelően. Intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő (például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció). Felnőtt betegek: • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re csökken, a Vioice adása a következő dózisszinten ismét elkezdhető. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re, akkor hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel javasolt konzultálni. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelést követően 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni. Gyermek- és serdülőkorú betegek: • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re csökken, a Vioice adása az 50 mg-os dózisszinten ismét elkezdhető. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re, akkor a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel javasolt konzultálni annak megállapítására, hogy a Vioice-kezelés folytatható-e vagy végleg abba kell-e hagyni. • Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelést követően 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re^{2,3}, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni. • Ha a hyperglykaemia kiújul ≥ 3. fokozaton, meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását.
4. fokozat > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l	A Vioice felfüggesztése. A megfelelő antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása^{2,3} (intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő [például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció]), 24 órán belüli ismételt éhomi glükózszint-ellenőrzés, a klinikai javaslatnak megfelelően. • Ha az éhomi glükózszint ≤ 500 mg/dl-re vagy $\leq 27,8$ mmol/l-re csökken, akkor a 3. fokozatú értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat kell követni. • Ha az éhomi glükózszint igazoltan > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l, akkor a Vioice-kezelést végleg abba kell hagyni.
*ULN: a normáltartomány felső határértéke ¹ Az éhomi glükózszint a CTCAE 4.03-as verzió szerinti hyperglykaemia fokozat-besorolásának megfelelő (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai). ² Megfelelő antidiabetikum, például ≥ 10 éves betegeknél metformin, vagy felnőtt betegeknél SGLT2-gátlók vagy inzulinérzékenyítő szerek (például a tiazolidin-dionok vagy dipeptidil peptidáz-4-gátlók) adását kell elkezdeni, és azok alkalmazási előírásában át kell tekinteni az adagolásra és a dózistitrlásra vonatkozó ajánlásokat, valamint a diabetes kezelésére vonatkozó helyi irányelveket is figyelembe kell venni. ³ Az engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program ajánlása szerint 1–2 napig, a hyperglykaemia megszűnéséig inzulin alkalmazható. Ugyanakkor, tekintettel az alpelizib rövid felezési idejére, valamint arra, hogy a glükózszint a Vioice-kezelés felfüggesztése után várhatóan normalizálódik, az alpelizib-indukálta hyperglykaemiás esetek többségében ez valószínűleg nem szükséges.	

Bőrkiütés

Profilaktikusan orális antihisztamin adása mérlegelendő a Vioice-kezelés megkezdésekor. Ezenkívül a bőrkiütéssel járó tünetek kezelésére antihisztaminok javasoltak.

A bőrkiütés első tüneteinek megjelenésekor lokális kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni, és a közepesen súlyos vagy súlyos bőrkiütések esetén meg kell fontolni szisztémás kortikoszteroidok adását. A bőrkiütés súlyossága alapján a Vioice adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 4. táblázat is mutatja. Ha bőrt érintő súlyos mellékhatás (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) diagnózisát állapítják meg, akkor a Vioice alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

4. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések bőrkiütés esetén

Fokozat ¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek ²
Minden fokozat	Bőrgyógyással történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell.
1. fokozat (A testfelszín < 10% át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid-kezelés elkezdése javasolt. A tünetek kezelése érdekében orális antihisztamin-kezeléssel történő kiegészítés mérlegelendő. Amennyiben az aktív bőrkiütés 28 napon belül a megfelelő kezelés ellenére sem javul, kis dózisú szisztémás kortikoszteroidokkal kell kiegészíteni a kezelést.
2. fokozat (A testfelszín 10–30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid- és orális antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása javasolt. Kis dózisú szisztémás kortikoszteroid-kezelés mérlegelendő. Amennyiben a bőrkiütés 10 napon belül ≤ 1. fokozatúvá javul, a szisztémás kortikoszteroid elhagyható.
3. fokozat (pl. gyógyszeres kezelésre nem reagáló, súlyos bőrkiütés) (A testfelszín > 30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	A Vioice felfüggesztése, majd lokális/szisztémás kortikoszteroid- és orális antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása javasolt. Felnőtt betegek: - Amint a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá javult, a Vioice adását újra kell kezdeni eggyel alacsonyabb dózisszinten. Gyermekek- és serdülőkorú betegek: - Amint a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal az orális antihisztamin-kezelés folytatása mellett, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. - Véglegesen abba kell hagyni a Vioice alkalmazását, ha: - A kiütés kialakulásakor már alkalmaztak antihisztaminokat, amelyek dózisa nem emelhető ≥ 3. fokozatú bőrkiütés újul ki
4. fokozat (például súlyos bullosus, hólyagokkal járó vagy hámló bőrbetegségek) (a testfelszín bármilyen %-át érinti, extensív felülfertőzéssel jár, aminek kezelésére intravénás antibiotikum javallott; életveszélyes következményei vannak)	A Vioice adását végleg abba kell hagyni.
¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás.	
² A bőrkiütés fellépése előtt adott antihisztaminok mérsékelhetik a bőrkiütés incidenciáját és súlyosságát.	

Hasmenés vagy colitis

Gyermek- és serdülőkorú betegeknél megfontolandó a gastrointestinalis betegségek kezelésében jártas szakorvossal folytatott konzultáció.

5. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hasmenés vagy colitis esetén

Fokozat¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek
1. fokozat	Nem szükséges a Vioice dózisének módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát.
2. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát. Felnőtt betegek²: • Kiújuló, $\geq$ 2. fokozatú toxicitás esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermek- és serdülőkorú betegek²: • Kiújuló, $\geq$ 2. fokozatú toxicitás esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni.
3. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg $\leq$ 1. fokozatúra nem javul. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát. Felnőtt betegek^{2,3}: • Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, ezt követően a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermek- és serdülőkorú betegek^{2,3}: • Ha a toxicitás $\leq$ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. • Kiújuló, $\geq$ 3. fokozatú toxicitás esetén meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását.
4. fokozat	A Vioice adását végleg abba kell hagyni ³ .

¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás.

² 2. és 3. fokozatú colitis esetén meg kell fontolni kiegészítő kezelés, például szteroidok alkalmazását.

³ 3. és 4. fokozatú hasmenés esetén a betegeket a helyi kezelési standard szerint kell kezelni, beleértve az elektrolitok szintjének monitorozását, hányáscsillapító és hasmenés elleni gyógyszerek adását, és/vagy folyadék- és elektrolitpótlást, ahogy az klinikailag javallott.

6. táblázat Dózismódosítás és más intézkedések egyéb toxicitások esetén (kivéve a hyperglykaemiát, a bőrkiütést, a hasmenést vagy colitist)

Fokozat ¹	Javaslat felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknek
1. vagy 2. fokozatú	Nem szükséges a Vioice dózisának a módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és a klinikai javaslatnak megfelelően monitorozni a beteg állapotát ^{2,3,4,5} .
3. fokozat	Fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg ≤ 1 . fokozatúra nem javul. Felnőtt betegek^{2,3}: - Ha a toxicitás ≤ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Gyermekek- és serdülőkorú betegek^{4,5}: - Ha a toxicitás ≤ 1. fokozatúra javult, a Vioice adását vagy újra kell kezdeni 50 mg-mal, vagy pedig végleg abba kell hagyni a Vioice-ot. - Ha a nemkívánatos gyógyszerhatás kiújul ≥ 3. fokozaton, meg kell fontolni a Vioice végleges abbahagyását. - Meg kell fontolni az adott nemkívánatos gyógyszerhatást illetően tapasztalattal rendelkező szakorvossal folytatott konzultációt.
4. fokozat	A Vioice adását végleg abba kell hagyni.
¹ A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás. ² Felnőtt betegek 2. fokozatú összbilirubinszint-emelkedése esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg ≤ 1 . fokozatúra nem javul. Ha legfeljebb 14 napon belül javulás lép fel, az adagolást ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Ha 14 napon túl lép fel javulás, akkor eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni a Vioice adagolását. ³ Felnőtt betegek 2. és 3. fokozatú pancreatitis esetén a Vioice adagolásának felfüggesztése, amíg a pancreatitis ≤ 1 . fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását a következő, alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdni. Csak egy dóziscsökkentés engedélyezett. Ha a toxicitás visszatér, akkor a Vioice adását végleg abba kell hagyni. ⁴ Gyermekek- és serdülőkorú betegek 2. fokozatú összbilirubinszint-emelkedése esetén fel kell függeszteni a Vioice adagolását, amíg ≤ 1 . fokozatúra nem javul. Ha legfeljebb 14 napon belül javulás lép fel, az adagolást ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdni. Ha 14 napon túl lép fel javulás, a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni (125 mg-os vagy 50 mg-os adagokat kapó betegeknél). ⁵ Gyermekek- és serdülőkorú betegek 2. és 3. fokozatú pancreatitis esetén a Vioice adagolásának felfüggesztése, amíg a pancreatitis < 1 . fokozatúra nem javul, ezt követően a Vioice adását 50 mg-mal kell ismét elkezdni. Ha a toxicitás visszatér, akkor a Vioice adását végleg abba kell hagyni.	

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges az adag módosítása 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont). Ebben a populációban elővigyázatosság szükséges, ugyanis nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok.

Májkárosodás

Egy, a májkárosodás hatásait normális vagy károsodott májműködésű felnőtteknél megfigyelő vizsgálat alapján az enyhe, közepes fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (sorrendben Child-Pugh A, B vagy C stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A rosszindulatú daganatos betegek és a PROS-ban szenvedő felnőttek, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek egy populációs farmakokinetikai elemzése alapján enyhe (eGFR $60 - < 90$ ml/perc/1,73 m²) / (CL_{cr} $60 - < 90$ ml/perc) vagy közepes fokú (eGFR $30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos fokú (eGFR ≤ 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel alpelizibbel nincs tapasztalat ebben a populációban.

Gyermekek és serdülők

A Vioice biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Vioice szájon át történő alkalmazásra való. A gyógyszert rögtön étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd 5.2 pont).

A granulátumot közvetlenül a nyelvre lehet önteni, vagy pedig elkeverhető vízzel, tejjel, almalével, joghurttal vagy almaszósszal (pépesített almával) (lásd 6.6 pont).

Minden tasak kizárólag egyszer használható fel. Egy tasak teljes tartalmát kell felhasználni a dózis elkészítéséhez, nem szabad azt csak részben felhasználni.

Nem szabad alkalmazni olyan tasakot, amely korábban felnyílt.

Lehetőség van arra, hogy a Vioice-ot táplálószondán keresztül adják be azoknak a betegeknek, akik nem tudnak tablettákat lenyelni. A granulátumot 8–12 Fr átmérőjű szilikon vagy poliuretán orr-gyomorszondán, illetve 12–24 Fr átmérőjű szilikon gyomorszondán keresztül kell beadni (lásd 6.6 pont).

Az előírt 125 mg-os vagy 250 mg-os dózis beadásához nem szabad a Vioice granulátumot és a Vioice filmtablettát kombinálni. Ezeket a nagyobb dózisokat a filmtabletta alkalmazásával kell megvalósítani. Kérjük, olvassa el a Vioice filmtabletta alkalmazási előírását.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)

Vioice-szal kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is) fordultak elő, amik többek között a következő tünetekben jelentkeztek: dyspnoe, rohamokban jelentkező kipirulás, bőrkiütés, láz vagy tachycardia (lásd 4.8 pont). A Vioice adását fel kell függeszteni és végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik súlyos túlérzékenységi reakciókat tapasztaltak. A megfelelő kezelést azonnal el kell kezdeni.

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

A bőrt érintő súlyos mellékhatások, köztük Stevens–Johnson-szindróma (SJS), erythema multiforme (EM), toxikus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) fordultak elő onkológia alkalmazás keretében apelizibbel kezelt felnőtt betegeknél. Ezek a mellékhatások Vioice-szal kezelt betegeknél is bekövetkezhetnek.

A kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében a bőrt érintő súlyos mellékhatás (SCAR) szerepel.

A betegeket tájékoztatni kell a bőrt érintő súlyos mellékhatások okozta jelekről és tünetekről (például a lázas prodromáról, az influenzaszerű tünetekről, a nyálkahártya-léziókról vagy a progresszív bőrkiütésről). Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatások okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek, a Vioice adását meg kell szakítani, amíg a reakciók etiológiáját meghatározzák. Bőrgyógyással történő konzultáció javasolt.

Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatás megerősítésre kerül, akkor a Vioice alkalmazását végleg abba kell hagyni. A Vioice adását nem szabad újra elkezdni azoknál a betegeknél, akiknél az előbb felsorolt, bőrt érintő súlyos mellékhatásokat észlelték. Ha a bőrt érintő súlyos mellékhatás nem kerül megerősítésre, a Vioice dózisának csökkentésére, topikális vagy szisztémás kortikoszteroidok alkalmazására, vagy orális antihisztamin-kezelés adására lehet szükség, amint azt a 4. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

Vioice-szal kezelt betegeknél súlyos, néhány esetben hyperglykaemiás hyperosmolaris nem ketotikus szindrómával (HHNKS) társult hyperglykaemia fordult elő (lásd 4.8 pont). Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt betegeknél ketoacidosis végzetes kimenetelű esetei fordultak elő.

Onkológiai ellátásban a kiinduláskor fennálló cukorbetegség és prediabétesz, a kiinduláskor fennálló ≥ 30 -as BMI és a kiinduláskor ≥ 75 éves életkor a hyperglykaemia kockázati tényezőjének bizonyult alpelizibbel kezelt betegeknél.

Mivel a hyperglykaemia a kezelés elkezdése után gyorsan jelentkezhet, ezért az első 4 héten gyakori önellenőrzés javasolt, különösen a kezelés első 2 hetében, a klinikailag javallott módon. A 7. táblázat az éhomi vércukorszint ellenőrzésére egy konkrét monitorozási tervjavaslatot tartalmaz.

Minden beteget oktatni kell azokra az életmódváltoztatásokra, amelyek csökkenthetik a hyperglykaemiát (például a diétás megkorlátásokra és a testmozgásra).

7. táblázat Az éhomi vércukorszint monitorozási terve

	Az éhomi vércukorszint és a HbA _{1c} -szint monitorozásának javasolt terve minden, Vioice-szal kezelt beteg esetében	Az éhomi vércukorszint és a HbA _{1c} -szint monitorozásának javasolt terve a Vioice-szal kezelt diabéteszes, prediabéteszes, ≥ 30-as BMI értékkel rendelkező vagy ≥ 75 éves betegeknekél
A Vioice-kezelés elkezdése előtt, a szűrés alkalmával	ellenőrizze az éhomi plazmaglükóz (FG) - és HbA _{1c} -szintet, és optimalizálja a beteg vércukorszintjét (lásd 3. táblázat).	
A Vioice-kezelés elkezdése után	a beteg rendszeresen ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét legalább hetenként egyszer az első 2 héten, utána pedig legalább 4 hetenként és klinikailag indokolt esetben, egy egészségügyi szakember utasításai szerint ¹ .	a beteg gyakrabban ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét legalább két hétig. Utána – egy egészségügyi szakember utasításai szerint ¹ – folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását a hyperglykaemia megfelelő kezeléséhez szükséges gyakorisággal.
	a HbA _{1c} -szintet 3 havonta kell ellenőrizni a klinikai javallatnak megfelelően.	
Ha a Vioice-kezelés elkezdése után hyperglykaemia alakul ki	rendszeresen monitorozza az éhomi vércukorszintet, a helyi kezelési standardnak megfelelően, és legalább addig, amíg az éhomi vércukorszint a normális szintre nem csökken.	
	Az antidiabetikus gyógyszerrel történő kezelés alatt folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását 8 hétig hetente legalább egyszer, majd ezt követően kéthetente egyszer, valamint monitorozza az éhomi vércukorszintet egy, a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakember utasításai szerint.	
¹ A vércukorszint ellenőrzéseket az orvos javaslata szerint kell elvégezni, a klinikailag javallott módon.		

A betegeket tájékoztatni kell a hyperglykaemia okozta jelekről és tünetekről (ilyen például a fokozott szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a megszokottnál nagyobb mennyiségű vizelet és a fogyás melletti megnövekedett étvágy).

A Vioice biztonságosságát 1-es típusú és kezeletlen 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek nem igazolták. Azoknak a betegeknek, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepel, intenzifikált diabetes elleni kezelésre lehet szükségük, és szorosan monitorozni kell őket.

A hyperglykaemia súlyossága alapján a Vioice adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 3. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Pneumonitis

Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél pneumonitis, többek között annak súlyos esetei/akut interstitialis tüdőbetegség fordult elő. Ez a Vioice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről. Azoknál a betegeknél, akiknél újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési tünetek jelentkeznek, vagy feltételezhetően pneumonitis alakult ki, a Vioice-kezelést azonnal meg kell szakítani, és a beteget pneumonitis gyanújával ki kell vizsgálni. A diagnózis felállításakor nem fertőzőes eredetű pneumonitisre kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, köhögés, dyspnoe, vagy a akiknél a radiológiai vizsgálaton interstitialis infiltrátumok észlelhetők, és akiknél a fertőzést, a neoplasticus elváltozást, mint kiváltó okot, valamint egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A Vioice alkalmazását végleg abba kell hagyni minden olyan betegnél, akinél pneumonitist igazoltak.

Hasmenés vagy colitis

Onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél súlyos hasmenés és annak klinikai következményei, mint például dehydratio és akut vesekárosodás, valamint colitis fordultak elő. Ez a Vioice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat.

A betegeknél monitorozni kell a hasmenés és a colitis egyéb tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és a nyákos vagy véres székletet. A hasmenés vagy a colitis súlyossága alapján a Vioice-kezelés felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt az 5. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy kezdje meg a hasmenés kezelését, fogyasszon több folyadékot és szójjon a kezelőorvosának, ha a Vioice alkalmazása közben hasmenés vagy colitisre utaló egyéb tünetei alakulnak ki. Colitis esetén szükségessé válhat kiegészítő kezelés, mint például az enterálisan ható és/vagy szisztémás szteroidok alkalmazása.

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az alpelizib-kezelés során, és az alpelizib-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig. Jelenleg nem ismert, hogy az alpelizib csökkentheti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek mechanikus (barrier) típusú fogamzásgátlási módszert is kell használniuk (lásd 4.6 pont).

Azoknak a férfi betegeknél, akiknek a szexuális partnere terhes, lehetséges, hogy terhes, vagy aki teherbe eshet, óvszer használata javasolt az alpelizib alkalmazása alatt és az alpelizib-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig (lásd 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, milyen hosszú távú hatásokat fejt ki a Vioice a 2 – < 18 éves, PROS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek növekedésére és fejlődésére.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerek, amelyek növelhetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Emlőrák-rezisztencia protein (BCRP, breast cancer resistance protein)-inhibitorok

Az alpelizib *in vitro* egy BCRP-szubsztrát. A BCRP érintett az alpelizib hepatobiliaris exportjában és intestinalis szekréciójában, ezért az elimináció alatt a BCRP gátlása a májban és a béltraktusban az alpelizib szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Ezért elővigyázatosság és a toxicitásokra irányuló monitorozás javasolt BCRP-inhibitorok (pl. ciklosporin) egyidejű alkalmazása esetén.

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Savcsökkentő szerek

A H₂-receptor-antagonista ranitidin egyidejű alkalmazása az egyszeri, 300 mg-os (onkológia ellátás keretében javallott) orális dózisban adott alpelizibbel, kis mértékben csökkentette az alpelizib biohasznosulását, és csökkentette az alpelizib teljes expozícióját. Alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel jelenlétében, ranitidin mellett, az AUC_{inf} átlagosan 21%-kal, és a C_{max} 36%-kal csökkent. Étél jelenléte nélkül a hatás még kifejezettebb volt, az AUC_{inf} 30%-kal és a C_{max} 51%-kal csökkent ranitidin mellett, a ranitidin egyidejű alkalmazása nélküli éhomi állapothoz képest. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a savcsökkentő szerek, köztük a protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor-antagonisták és savlekötők egyidejű alkalmazásának nincs az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt, jelentős hatása. Ennélfogva az alpelizib alkalmazható savcsökkentő szerekkel egyidejűleg, feltéve, hogy az alpelizibet közvetlenül étkezés után veszik be (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-induktorok

Naponta egyszer 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) 7 napon át tartó alkalmazása, majd a 8. napon alpelizib egyszeri 300 mg-os per os dóziséval történő egyidejű beadása esetén 38%-kal csökkent az alpelizib C_{max} értéke és 57%-kal csökkent annak AUC-je egészséges felnőtteknél (N = 25). Naponta egyszer 600 mg rifampicin 15 napon át tartó alkalmazása és azzal párhuzamosan naponta egyszer 300 mg alpelizib a 8. naptól a 15. napig tartó alkalmazása esetén az alpelizib dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} értéke 59%-kal, AUC-je pedig 74%-kal csökkent.

Erős CYP3A4-induktor egyidejű alkalmazása esetén csökken az alpelizib AUC-je, ami mérsékelheti az alpelizib hatásosságát. Az alpelizib és erős CYP3A4-induktorok (például apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin, rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Meg kell fontolni egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerként olyan alternatív szer alkalmazását, amely nem vagy minimális mértékben indukálja a CYP3A4-et.

Gyógyszerek, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja az alpelizib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok

Nem szükséges a dózis módosítása, amikor az alpelizibet egy CYP3A4-szubsztráttal (például everolimusz, midazolám), CYP2C8-szubsztrátokkal (például repaglinid), CYP2C9-szubsztrátokkal (például warfarin) vagy CYP2C19-szubsztrátokkal (például omeprazol) adják egyidejűleg. CYP2B6-szubsztrátoknál (pl. bupropion) nem észlelték az expozíció számottevő változását alpelizibbel kombinációban történő alkalmazásuk esetén, az eredményeket azonban elővigyázatossággal kell értelmezni az adatok korlátozottsága miatt (lásd 5.2 pont).

Egy gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban az alpelizib everolimusszal, egy szenzitív CYP3A4-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása megerősítette, hogy az alpelizib és a CYP3A4-szubsztrátok között nincsenek klinikailag jelentős farmakokinetikai kölsönhatások (az AUC 11,2%-kal csökkent). Nem észleltek változást az everolimusz-expozícióban 250–300 mg közé eső alpelizib dózisok mellett.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) alpelizibbel történő alkalmazása esetén átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf} és a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához viszonyítva; ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Olyan anyagok, amelyek transzporterek szubsztrátjai

In vitro vizsgálatok alapján az alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) képes gátolni az OAT3 gyógyszertranszporterek, valamint az intestinalis BCRP és P-gp működését. Az alpelizibet elővigyázatossággal kell alkalmazni ezen transzporterek szűk terápiás indexű, szenzitív szubsztrátjaival kombinálva, ugyanis az alpelizib megnövelheti ezen szubsztrátok szisztémás expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Az alpelizib és a hormonális fogamzásgátlók közötti gyógyszerkölcsonhatás-potenciált értékelő klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttkorú egészséges önkénteseknél és rosszindulatú daganatos betegeknél végeztek (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők és férfiak esetében

A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig. Jelenleg nem ismert, hogy az alpelizib csökkentheti-e a szisztémás hatású hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek mechanikus (barrier) típusú fogamzásgátlási módszert is kell használniuk.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a szexuális partnere terhes, lehetséges, hogy terhes, vagy aki teherbe eshet, óvszer használata javasolt a Vioice alkalmazása alatt és a kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig.

Terhesség

Az alpelizib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az alpelizib hatásmechanizmusa alapján azonban felmerül a veleszületett rendellenességek kockázata. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Vioice nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a terhes nő klinikai állapota szükségessé teszi az alpelizib alkalmazását.

A Vioice-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a reprodukciós potenciállal rendelkező nők terhességi státuszát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alpelizib kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

A szoptatott csecsemőnél jelentkező súlyos mellékhatások lehetősége miatt javasolt, hogy a nők ne szoptassanak a kezelés alatt és az utolsó Vioice-dózis bevitelét követően még legalább 1 hétig.

Termékenység

Az alpelizib fertilitásra gyakorolt hatásait illetően nincsenek klinikai adatok. Állatokkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási és termékenységi vizsgálatok alapján az alpelizib károsíthatja a reprodukciós potenciállal rendelkező férfiak és nők fertilitását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vioice kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kimerültség és homályos látás lépett fel onkológiai ellátás keretében alpelizibbel kezelt felnőtt betegeknél, és ez a Vioice-szal kezelt betegeknél is előfordulhat. A betegeknél azt kell javasolni, hogy ha a kezelés ideje alatt fáradtságot vagy homályos látást észlelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépet kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokban felnőtt betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: hyperglykaemia (27,8%), hasmenés (27,8%), fejfájás (22,2%), stomatitis (16,7%), alopecia (16,7%), dermatitis (16,7%), bőrszárazság (16,7%) és hányinger (11,1%) voltak. A 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: csökkent foszfátszint a vérben (11,1%), kiszáradás (5,6%), emelkedett kreatininszint a vérben (5,6%) és emelkedett glükózsztint (5,6%). Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a kiszáradás (5,6%) és a hyperglykaemia (5,6%). A (bármely fokozatú) alopecia volt dóziscsökkentéshez vezető nemkívánatos gyógyszerhatás (5,6%). Az adagolás felfüggesztéséhez vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: hányás (5,6%), hányinger (5,6%), a nyálkahártya szárazsága (5,6%) és fejfájás (5,6%).

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokban gyermek- és serdülőkorú betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: stomatitis (23,1%), és hasmenés (12,8%). Nem számoltak be 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatásokról. Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a hányás (2,6%) és a kiszáradás (2,6%). Az adagolás felfüggesztéséhez vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: hányás (2,6%) és kiszáradás (2,6%).

A beavatkozással járó, II. fázisú klinikai vizsgálatban gyermek- és serdülőkorú betegeknél a következők voltak a leggyakoribb, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások: hasi fájdalom (33,7%), fejfájás (30,3%), hasmenés (28,1%) és hányás (24,7%). A 3–4. fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: lipázsztint emelkedése (3,4%), étvágycsökkenés (1,1%) és hasmenés (1,1%). Súlyos nemkívánatos gyógyszerhatások voltak (minden fokozatot beleértve) a hasmenés (1,1%), a fejfájás (1,1%) és a bőrkécsés (1,1%). Nemkívánatos gyógyszerhatás miatt a betegek 9,0%-ánál kellett felfüggeszteni az adagolást, az ezt szükségessé tevő, leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerhatások pedig a következők voltak: hányás (2,2%), bőrkécsés (2,2%) és hasmenés (2,2%). A kezelés abbahagyásához vezető, bármely fokozatú nemkívánatos gyógyszerhatások a következők voltak: alopecia (2,2%) és étvágycsökkenés (1,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása 18 felnőtt és 39 gyermek- vagy serdülőkorú beteg retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatainak adatain alapszik. Ezeket a betegeket engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében kezelték alpelizibbel, a kezdőadag pedig 250 mg volt felnőtt betegek, illetve 50 mg volt gyermek- és serdülőkorú betegek számára. Az expozíció medián időtartama 42 hónap volt (tartomány: 3,4–74,8 hónap). A mellékhatások felsorolása ezen kívül egy II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálat adatain is alapszik. Ebben a vizsgálatban 89 gyermek- vagy serdülőkorú beteg vett részt (közülük 82 fő volt 6 – < 18 éves, és 7 fő volt 2 – < 6 éves), akiket 50 mg-os kezdő adagban adott alpelizibbel kezeltek hozzávetőlegesen 30 hónap medián időtartamig. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes nemkívánatos gyógyszerhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

8. táblázat Vijoice-ot kapó betegeknél megfigyelt nemkívánatos gyógyszerhatások

Nemkívánatos gyógyszerhatások	EPIK-P1 és EPIK-P3* retrospektív időszak összevont adatai		EPIK-P2 ¹	Legmagasabb gyakorisági kategória felnőtteknél, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél
	Felnőtt betegek N = 18	Gyermekek és serdülők N = 39	Gyermek- és serdülőkorú betegek N = 89	
	Minden fokozat n (%)	Minden fokozat n (%)	Minden fokozat n (%)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				
Túlérzékenység [#]	-	-	-	Gyakori
Anyagscere- és táplálkozási betegségek és tünetek				
Hyperglykaemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Nagyon gyakori
Étvágycsökkenés	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Nagyon gyakori
Kiszáradás	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
Fejfájás	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
Hasmenés	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Nagyon gyakori
Hányás	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Nagyon gyakori
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Nagyon gyakori
Hányinger	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				
Bőrkíütés ³	-	-	10 (11,2)	Nagyon gyakori
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Nagyon gyakori
Száraz bőr	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Nagyon gyakori
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Nagyon gyakori
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Gyakori
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
Nyálkahártya-szárazság ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Gyakori

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei ⁷				
Csökkent foszfátszint a vérben	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Nagyon gyakori
Csökkent kalciumszint a vérben ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Nagyon gyakori
Emelkedett kreatininszint a vérben	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Nagyon gyakori
Emelkedett glikált hemoglobin-szint ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Nagyon gyakori
Emelkedett glükózsztint	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Nagyon gyakori
Emelkedett lipázszint ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Nagyon gyakori

A CTCAE 4.03 verziója szerinti osztályozás.

¹ Az EPIK-P2 adatai az alpelizib-kezelés időszakára vonatkoznak, amelybe beletartoznak azoknak a gyermek- és serdülőkorú betegeknek az adatai, akik legalább egy dózis alpelizibet kaptak, beleértve azokat a betegeket is, akik placebóról tértek át alpelizibre a 16 hetes placebokontrollos időszakot követően.

² Hyperglykaemia: ide tartozik a hyperglykaemia, az emelkedett glikált hemoglobin-szint és az emelkedett vércukorszint.

³ Bőrkütiés: ide tartozik a bőrkütiés, az erythemás kütiés, a maculosus exanthema, a maculo-papulosus kütiés, és a papulosus exanthema. Bőrkütiésről az EPIK-P2 vizsgálatban az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegek 13,8%-ánál számoltak be.

⁴ Dermatitis: ide tartozik a dermatitis, a gyógyszerkütiés és az ekcéma.

⁵ Acne: ide tartozik az acne és a dermatitis acneiformis.

⁶ Nyálkahártya-szárazság: ide tartozik a szájszárazság és a vulvovaginalis szárazság.

⁷ A laboratóriumi kifejezések gyakoriságai a kiindulás utáni legrosszabb laborértékeket tapasztaló betegek arányát jelzik.

⁸ Ezt a paramétert a kalcium korrigált értékei alapján határozták meg.

⁹ Nem ismert a CTCAE szerinti fokozatbesorolás.

¹⁰ Emelkedett lipázszintről az EPIK-P2 vizsgálatban az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegek 23,8%-ánál számoltak be.

* Az EPIK-P3 vizsgálatban negyven beteg folytatta az alpelizib-kezelést a prospektív időszakban. Az EPIK-P3 vizsgálat prospektív időszakának 3 éves elemzéséből származó, kiegészítő gyógyszerbiztonsági adatok – amelyeket további 39,1 hónap (tartomány: 17–42 hónap) medián időtartamú expozícióval nyertek – nem igazoltak további nemkívánatos gyógyszerhatásokat vagy klinikailag releváns laboratóriumi eltéréseket.

Ezeket a nemkívánatos gyógyszerhatásokat az EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 vizsgálatok figyelembe vett biztonságossági populációin kívül jelentették. A gyakorisági kategória becslésére az EPIK-P2 vizsgálat alapján, az alkalmazási előírásra vonatkozó 2009-es irányelv 4.8 pontja (*Spontán bejelentésből származó mellékhatások*) került sor.

A kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Gastrointestinalis mellékhatások

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokba beválasztott betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult hasmenés (57-ből 10 főnél), a bármilyen fokozatú hasmenés bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 61,3 hét (tartomány: 3,3–123,1 hét) volt a felnőtt betegekénél, míg 12,4 hét (tartomány: 2,4–133,4 hét) volt a gyermek- és serdülőkorú betegekénél. A gyermek- és serdülőkorú betegek 2,6%-ánál számoltak be 2. fokozatú hasmenésről (ennél súlyosabb nem is fordult elő). A felnőtt betegek 11,1%-a alkalmazott hasmenés elleni gyógyszert a tünetek kezelésére (lásd 4.2 pont).

A II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálatba beválasztott gyermek- és serdülőkorú betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult hasmenés (89-ből 25 főnél), a bármilyen fokozatú hasmenés bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 14,1 hét (tartomány: 0,1–71,1 hét) volt. 2. és 3. fokozatú hasmenésről a betegek sorrendben 3,4%-ánál, illetve 1,1%-ánál számoltak be. A legsúlyosabb a 3. fokozat volt. A gyermek- és serdülőkorú betegek 13,5%-a alkalmazott hasmenés elleni gyógyszert a tünetek kezelésére (lásd 4.2 pont).

Alopecia

A retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatokba beválasztott felnőtt betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult alopecia (18-ből 3 főnél), a bármilyen fokozatú alopecia bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 31,6 hét (tartomány: 13,0–34,0 hét) volt. Alopeciáról a betegek 36,3%-ánál számoltak be az alpelizib nem javasolt, 125 mg-os dóziséval kezelt felnőtt betegekénél, akik a beavatkozással járó, II. fázisú klinikai vizsgálatban vettek részt.

A II. fázisú, beavatkozással járó klinikai vizsgálatba beválasztott gyermek- és serdülőkorú betegek közül azoknál, akiknél legalább egy esetben előfordult alopecia (89-ből 11 főnél), a bármilyen fokozatú alopecia bekövetkezéséig eltelt idő mediánja 40,4 hét (tartomány: 3,6–110,6 hét) volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az onkológiai ellátás keretében bekövetkezett túladagolással járó mellékhatások összhangban voltak az alpelizib biztonságossági profiljával, és közéjük tartozott a hyperglykaemia, a hányinger, a gyengeség és a bőrkiütés.

Kezelés

Túladagolásnál minden esetben, amikor az szükséges, általános tüneti és szupportív intézkedéseket kell kezdeni. A Vioice-nak nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, foszfatidil-inozitol-3-kináz-(PI3K) gátlók, ATC kód: L01EM03

Hatásmechanizmus

Az alpelizib egy α -specifikus, I. osztályba tartozó foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K α)-inhibitor. A PI3K katalitikus α -alegységét (PIK3CA) kódoló génben bekövetkező funkcionyerő mutációk a PI3K α aktivációjához és az AKT-szignalizációjához, cellularis transzformációhoz, valamint a tumorok generálódásához vezetnek az *in vitro* és az *in vivo* modellekben.

Vizsgálati eredmények alapján a PIK3CA mozaikos genotípust eredményező szomatikus aktiváló mutációi túlnövekedések és malformációk spektrumát idézik elő, amelyek klinikailag felismerhető rendellenességek, ismert nevükön a PROS kiterjedt csoportját alkotják.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

EPIK-P1

A Vioice-ot egy retrospektív, betegdokumentációt elemző vizsgálatban tanulmányozták, amelyet 57 olyan 2 éves és idősebb, PROS-ban szenvedő betegnél végeztek, akik engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében kaptak Vioice-ot. A beválasztható betegeknél a PROS olyan klinikai manifesztációi álltak fenn, amelyeket a kezelőorvos súlyosnak vagy életet veszélyeztetőnek, egyúttal kezelést igénylőnek minősített, továbbá dokumentáltan fennállt náluk a PIK3CA gén mutációja.

Az EPIK-P1 vizsgálatban 18 felnőtt beteg vett részt, akik számára a Vioice ajánlott dózisa 250 mg volt. A vizsgálatban 39 gyermek- és serdülőkorú (2 és < 18 éves kor közötti) beteg is részt vett, akik közül 35-en a Vioice ajánlott 50 mg-os kezdő dózisát kapták. A gyermek- és serdülőkorú betegek huszonöt százalékánál (25,6%-nál) volt szükség a Vioice adagjának legalább egyszeri emelésére a vizsgálat során.

Beválasztáskor a betegek medián életkora 14 év volt (tartomány: 2–50 év). A betegek 19,3%-a volt 2 – < 6 éves, 21,1%-a 6 – < 12 éves, 28,1%-a 12 – < 18 éves közötti életkorú, 31,6%-uk pedig betöltötte a 18. életévét; a nők aránya 57,9% volt. A beválasztott betegek 93,0%-ánál congenitalis túlnövekedés, 7,0%-uknál pedig a gyermekkor korai szakaszában fellépő túlnövekedés állt fenn. A PROS változatos formában manifestálódott a betegeknél, amelyek között szerepelt a congenitalis lipomatosus túlnövekedéssel, vascularis malformációkkal, epidermalis naevusokkal, valamint scoliosissal/csontváz-/gerincanomáliákkal járó szindróma (congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome, CLOVES; 73,7%), a megalencephalia-kapilláris malformáció polymicrogyria (megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP; 14,0%), a Klippel–Trenaunay-szindróma (KTS; 8,8%), az infiltráló facialis lipomatosus (facial infiltrating lipomatosis, FIL; 5,3%), a megalencephalia-kapilláris malformáció (megalencephaly-capillary malformation, MCM; 1,8%), valamint egyéb állapotok (3,5%). A betegek hét százalékánál (7,0%) fordult elő CLOVES és MCAP egyidejű manifestációja.

A Vioice-expozíció medián időtartama 18,1 hónap (tartomány: 3,4–49,9 hónap) volt az összes beteget illetően, 19,2 hónap (tartomány: 8–49,9 hónap) felnőtt betegeknél és 18 hónap (tartomány: 3,4–41,8 hónap) gyermekeknél és serdülőknél. Az összes beteg hetvenkilenc százaléka (78,9%) (a felnőtt betegek 83,3%-a és a gyermekek és serdülők 76,9%-a) kapott Vioice-ot 12 hónapnál hosszabb ideig.

A vizsgálat fő hatásossági végpontja azon betegek aránya volt, akiknél a 24. héten radiológiai választ állapítottak meg, független központi laboratóriumi ellenőrzés (independent central radiology review, ICRR) során. Ez alatt a mérhető célelváltozások (1–3 elváltozás) összesített térfogatának a kiinduláshoz képest bekövetkezett $\geq 20\%$ -os csökkenését értették, feltéve, hogy az egyes célelváltozások egyike sem növekedett $\geq 20\%$ -kal a kiinduláshoz képest, továbbá elmaradt a nem célleziók progressziója és újabb elváltozások sem léptek fel.

További hatásossági végpontok voltak: a válasz időtartama (duration of response, DOR), amely alatt az első dokumentált választól az első dokumentált betegségprogresszió, illetve bármely ok miatti halálozás dátumáig eltelt időt értették.

A felnőttekre, gyermekekre és serdülőkre, valamint az összes betegre vonatkozó eredményeket a 9. táblázat ismerteti. Az elsődleges elemzést a hatásossági populáció al csoportján ($n = 37$) végezték, amelyben 32 betegnél nem hiányzott a 24. heti válasz (teljes esetelemzés).

9. táblázat A hatásossági eredmények összefoglalása az EPIK-P1 vizsgálatban

Hatásossági paraméterek	Felnőtt betegek	Gyermekek és serdülők	Minden beteg
Elsődleges elemzés^{1,2}			
Terápiás választ adók a 24. héten, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95%-os CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
A terápiás válasz időtartama (DOR)			
Medián, hónapokban (tartomány)	NÉ (2,8+; 29,7+)	NÉ (0,03+; 42,9+)	NÉ (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 hónap	40	71	58
% ≥ 12 hónap	20	71	50
NÉ: Nem érték el +: cenzorált megfigyelés ¹ Kiinduláskor a betegek 81%-ánál 1 céllezió, 16%-uknál 2 céllezió, 3%-uknál 3 céllezió állt fenn. ² ICRR határozta meg.			

Kettő gyermekgyógyászati betegnél kellett műtétet végezni a betegség klinikai (radiológiaiilag nem igazolt) progressziója miatt, a 24. hét után. Egyik betegnél sem alakult ki új elváltozás, miközben Vioice-ot kapott a vizsgálatban. A vizsgálat végén az összes beteg 91,2%-a (a felnőtt betegek 88,9%-a és a gyermekek és serdülők 92,3%-a) továbbra is kapta a Vioice-ot.

EPIK-P3

EPIK-P3 II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, beavatkozással járó vizsgálat (amely előtt egy retrospektív, beavatkozással nem járó időszakra került sor), amelyet olyan súlyos vagy életet veszélyeztető PROS-szövődményekkel érintett felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegekkel végeztek, akiket Vioice-szal kezeltek egy engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program keretében, részt vettek az EPIK-P1 vizsgálatban, és még annak befejezése után is folytatták az alpelizib alkalmazását. Ez elsősorban biztonságossági vizsgálat volt, amelyben másodlagos végpontokként szerepeltek egyes hatásossági kimenetek. A Vioice-expozíció medián időtartama 6,7 év volt (tartomány: 0,4–9,5).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén, egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vioice vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően PROS kezelésében, a P/0412/2022 sz. gyermekgyógyászati vizsgálati terv (paediatric investigation plan, PIP) szerint, a jóváhagyott javallat tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alpelizib filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait 2 éves kort betöltött és idősebb, PROS-ban szenvedő betegeknél vizsgálták, étkezés után, napi 50 mg és 250 mg közötti orális adagolási protokoll alkalmazásával.

Felszívódás

Az alpelizib szájon át, étkezés közben történő alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcspontjához eléréséhez szükséges idő (t_{max}) mediánja 3,0 óra volt. Nagy dózisok alkalmazása esetén az étel befolyásolja az alpelizib felszívódását, és a Vioice-ot rögtön étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd 4.2 és 6.6 pont).

Relatív biohasznosulás

Az összetört és vízzel, belsőleges szuszpenzió formájában beadott filmtabletta és az intakt filmtabletta biológiai egyenértékűségét nem igazolták. Azonban a relatív biohasznosulás 300 mg-os, onkológiai ellátás esetén javasolt dózisával végzett összehasonlító vizsgálatában az összetört készítményből előállított szuszpenzió esetén hasonló expozíció jött létre, mint intakt tabletták alkalmazásakor (C_{max} aránya: 1,00; AUC aránya: 0,96), ami azt jelzi, hogy nincs klinikailag jelentős különbség az expozíció mértékében.

Az alpelizib 50 mg granulátum biológiai egyenértékű az alpelizib 50 mg filmtablettával, étkezést követő bevételnél, alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étrend elfogyasztását követően, ami azt jelzi, hogy nincs klinikailag releváns különbség az ebből a két gyógyszerformából származó, étkezés közben bevett alpelizib felszívódásának sebességében és mértékében.

Étel hatása

Az étkezés befolyásolja az alpelizib felszívódását, nagy dózisok alkalmazásakor. Egészséges felnőtt önkénteseknél az alpelizib egyetlen, 300 mg-os (onkológiai ellátásban javallott) *per os* dózisa után, éhomi állapothoz viszonyítva, a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étel az AUC_{inf-t} -t 73%-kal, és a C_{max} -ot 84%-kal emelte, míg az alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel az AUC_{inf-t} -t 77%-kal, és a C_{max} -ot 145%-kal növelte. A táplálék hatásának potenciális oka a táplálékbevitelre adott válaszreakcióként, a táplálék zsír- vagy kalóriatartalmára tekintet nélkül kiválasztódó epe, ami növeli a gastrointestinalis oldhatóságot.

Nem észlelték azt, hogy a táplálék klinikailag releváns hatást fejtene ki az alpelizib farmakokinetikájára a granulátum formájú alpelizib egyszeri, 50 mg-os orális dózisának alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étellel együtt történő alkalmazását követően, az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest.

Eloszlás

Az alpelizib közepes mértékben kötődik a fehérjéhez, 10,8%-os szabad frakcióval, tekintet nélkül a koncentrációra. Az alpelizib egyenletesen oszlott el a vörösvértestek és a plazma között és az átlagos *in vitro* vér-plazma arány 1,03 volt. Mivel az alpelizib a humán efflux-transzporterek szubsztátja, várhatóan nem jut át a vér-agy gáton. Az alpelizib dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogatát *per os* alkalmazást követően (V_{ss}/F) populációs farmakokinetikai (PK) modellalkotás alapján körülbelül 136 liternek becsülték egy PROS-ban szenvedő referencia betegnél (nő, normális vesefunkció, 61 kg).

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy a fő metabolikus útvonal a hidrolízis útján képződött BZG791 metabolit, ami kémiai és enzimatisz amid hidrolízis útján képződött, amelyet a CYP3A4-mediált hidroxileződés követett. Szisztémásan az alpelizib hidrolízise kémiai bomlással és enzimatisz hidrolízissel is végbemegy, amit a mindenhol expresszáldó, nagy kapacitású enzimek (észterázok, amidázok, kolinészterázok) végeznek, nem csak a májra korlátozódva. A CYP3A4 által mediált metabolitok és a glükuronidok adják a dózis ~15%-át, míg a BZG791 teszi ki a dózis ~40-45%-át. A dózis fennmaradó része, amelyet változatlan alpelizib formájában mutattak ki a vizeletben és a székletben, alpelizibként ürült ki, vagy nem szívódott fel.

Elimináció

Az alpelizib felezési idejét populációs farmakokinetikai modellalkotás alapján 7,7 órának becsülték egy PROS-ban szenvedő referencia betegnél (nő, normális vesefunkció, 61 kg).

Egy humán tömegmérleg vizsgálatban orális adagolást követően az alpelizibet és metabolitjait elsősorban a székletben mutatták ki (81,0%) alpelizib, vagy BZG791 formájában. A vizeletben történő kiválasztása kisebb mértékű (13,5%), részben változatlan formájú alpelizibbel (2%). A [^{14}C]-gyel jelzett alpelizib egyetlen *per os* dózisa után a teljes beadott radioaktív dózis 94,5%-a volt visszanyerhető 8 napon belül.

Linearitás/nonlinearitás

A farmakokinetika lineárisnak bizonyult az adaggal és az idővel kapcsolatban, étkezés utáni adagolás esetén, 30 mg és 450 mg dózis között. Többszöri adagolás után dinamikus egyensúlyi állapotban az alpelizib-expozíció (AUC) csak kismértékben volt magasabb, mint az egyszeri dózist követően, és a naponkénti adagolási rend mellett az átlagos akkumuláció 1,3–1,5 volt.

Metabolikus kölcsönhatás

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok

Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban nem igazolódott klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció 300 mg alpelizib ismételt dózisainak a következő szenzitív szubsztrátok egyszeri dóziséval gyógyszerkezelésben történő egyidejű alkalmazásakor: CYP3A4 (midazolám), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) és CYP2B6 (bupropion). A CYP2B6-szubsztrátra (bupropion) vonatkozó adatokat elővigyázatossággal kell értékelni, a kis mintaméret miatt.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) egyidejű alkalmazása 300 mg alpelizib ismételt dózisaival, dinamikus egyensúlyi állapotban azt eredményezte, hogy átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf} , illetve a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához képest. Ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Egy, szenzitív CYP3A4- és P-gp-szubsztrát everolimusszal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban előrehaladott szolid tumoros betegeknél az AUC értéke 11,2%-kal csökkent. Nem várható, hogy a CYP3A4-szubsztrátokkal való gyógyszerkölcsönhatás klinikailag jelentős változást eredményezne.

CYP3A4-induktorok

Egy gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatban az alpelizib és a rifampicin (egy erős CYP3A4-induktor) egyidejű alkalmazása igazolta, hogy klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás lép fel az alpelizib és az erős CYP3A4-induktorok között (lásd 4.5 pont).

Transzporter-alapú interakció

In vitro adatok alapján az OAT3 renális szervesanion-transzporter alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) általi gátlása nem zárható ki, terápiás dózist kapó betegeknél.

Az alpelizib csak gyenge *in vitro* gátlást mutatott a mindenhol expresszáldó efflux-transzporterek (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), a májkeringés beömlésénél lévő, oldható hordozó transzporterek (*solute carrier transporters*) (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) és a vesékben lévő, oldható hordozó transzporterek (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K) irányában. Mivel mind a terápiás dózisok, mind a maximálisan tolerált dózisok melletti dinamikus egyensúlyi állapotú, nem kötött szisztémás koncentrációk (vagy a májkeringés beömlésénél lévő koncentrációk) lényegesen alacsonyabbak, mint a kísérleti körülmények között meghatározott, nem kötött inhibíciós konstans vagy az IC_{50} , a gátlás nem jár klinikai jelentőséggel. A bél lumenében kialakuló magas alpelizib-koncentráció miatt nem lehet teljes mértékben kizárni az intestinalis P-gp-re és a BCRP-re kifejtett hatást.

Különleges betegcsoportok

Az életkor és a nem hatása

A felnőtt, rosszindulatú daganatos betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt és gyermek- vagy serdülőkorú betegek adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az életkor és a nem hatása az alpelizib szisztémás expozíciójára várhatóan nem igényel dózismódosítást.

A testtömeg hatása

A felnőtt, rosszindulatú daganatos, továbbá felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú PROS-betegek adatai alapján végzett populációs farmakokinetikai elemzések arra mutatnak rá, hogy az alpelizib látszólagos clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeggel nő. Ennek eredményeként a kisebb testtömeghez nagyobb szisztémás expozíció társul, míg nagyobb testtömeg esetén ugyanaz a dózis kisebb mértékű expozíciót eredményez. A rendelkezésre álló adatok alapján e hatás mértéke nem minősül klinikailag számottevőnek, és nem teszi szükségessé a dózis módosítását PROS-ban szenvedő felnőtt betegeknél.

Gyermekek és serdülők (18 éves életkor alatt)

A PROS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy a testtömeg egyértelmű hatással van az alpelizib expozíciójára. Naponta egyszer 50 mg alpelizibbel kezelt, 6 – < 18 éves gyermek- és serdülőkorú betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotban megállapított átlagos AUC_{24h} a < 30 kg-os betegeknek mért hozzávetőlegesen 7250 ng·h/ml-ről 2540 ng·h/ml-re csökkent a ≥ 60 kg-os betegeknek ($\approx$ 65%-os csökkenés), a $C_{max,ss}$ átlaga pedig hozzávetőlegesen 747 ng/ml-ről 300 ng/ml-re csökkent ($\approx$ 60%-os csökkenés).

Az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságait 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Idősek

A rosszindulatú daganatos betegek és a PROS-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai (PK) elemzése alapján, – amelyben 174 olyan rosszindulatú daganatos beteg adatait vették figyelembe, akik 65 évesek vagy idősebbek voltak (a legidősebb 87 éves volt) – nem várható az, hogy az életkor klinikailag releváns hatást fejtene ki az alpelizib szisztémás expozíciójára. Nincsenek rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok PROS-ban szenvedő idős betegeknek.

Rassz/etnikai hovatartozás

A rosszindulatú daganatos felnőtt betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt betegek és gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzésének adatai alapján – amelyben 542 fehér bőrű beteget, 107 ázsiai beteget, 12 fekete vagy afroamerikai beteget, 21 egyéb rasszba tartozó beteget, valamint 15 ismeretlen rasszbeli hovatartozású beteget vettek figyelembe – a rasszbeli hovatartozásnak nincsen az alpelizib szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatása.

A rosszindulatú daganatos felnőtt betegek, valamint PROS-ban szenvedő felnőtt betegek és gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzésének adatai alapján – amelyben 105 spanyol-amerikai vagy latin-amerikai etnikumú beteget, 523 nem spanyol-amerikai vagy latin-amerikai etnikumú beteget, valamint 69 ismeretlen etnikai hovatartozású beteget vettek figyelembe – az etnikai hovatartozásnak nincsen az alpelizib szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatása.

Májkárosodás

Egy normál májműködésű, vagy májkárosodásban szenvedő felnőtt résztvevőknél végzett farmakokinetikai vizsgálat alapján a közepes fokú, valamint a súlyos fokú májkárosodásnak nem volt klinikailag jelentős hatása az alpelizib expozíciójára (lásd 4.2 pont). Súlyos májkárosodással érintett résztvevőknél az alpelizib expozíciójának csúcsértéke hasonló volt az egészséges résztvevőknél mért értékhez (a C_{max} GMR [geometriai átlagarány] = 1,00 és a teljes alpelizib-expozíció hozzávetőlegesen 26%-kal magasabb volt (AUC_{last} GMR = 1,26; AUC_{inf} GMR = 1,25)).

Vesekárosodás

Rosszindulatú daganatos felnőtt és a PROS-ban szenvedő felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegek populációs farmakokinetikai elemzése – amelyben 433, egészséges veseműködésű beteg ($eGFR \geq 90$ ml/perc/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/perc), 198, enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő beteg ($eGFR 60 - < 90$ ml/perc/1,73 m²) / ($CLcr 60 - < 90$ ml/perc), valamint 66, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő beteg ($eGFR 30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²) vett részt – azt mutatja, hogy az enyhe és a közepes fokú vesekárosodásnak nincs az alpelizib expozíciójára gyakorolt olyan hatása, amely dózismódosítást tenne szükségessé. Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság és ismételt adagolású dózistoxicitás

Az észlelt alpelizib hatások többsége – mint például a glükóz homeosztázisra gyakorolt hatás, ami hyperglykaemiát eredményez, valamint az emelkedett vérnyomás kockázata – az alpelizibnek, mint a PI3K útvonal p110 α -specifikus inhibitorának farmakológiai aktivitásával függött össze. A nemkívánatos események fő célszervei a csontvelő és a lymphoid szövet, a pancreas és mindkét nemnél az egyes szaporítószervek voltak. 8–10 hetes korú patkányoknál indított 4 vagy 13 hétig tartó, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a metszőfogakat és a csontok növekedési korongjait érintő degeneratív hatásokat észleltek. A megfigyelhető nemkívánatos hatást nem okozó szinten (no observed adverse effect level, NOAEL) 4 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatok során az expozíció mértéke 1,3-szorosan, illetve 2,5-szeresen haladta meg a becsült expozíciót (AUC) felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében, napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózis alkalmazása esetén. 13 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatok során az expozíció mértéke 0,2-szeresen, illetve 0,3-szeresen haladta meg a becsült expozíciót (AUC) felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegek körében, napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózis alkalmazása esetén. A csontvelőre, a csontok növekedési korongjaira, a metszőfogakra és a lymphoid szövetre kifejtett mellékhatások a kezelés abbahagyásakor rendszerint reverzibilisek voltak. A pancreasra és a szaporítószervekre gyakorolt hatások nem rendeződtek teljes egészében, de a regenerálódás jelei mutatkoztak. Patkányokon végzett kísérletes vizsgálatokban a bőr gyulladásos elváltozásaira utaló jeleket találtak. Ismételt adagolású dózistoxicitás vizsgálatokban a nemkívánatos eseményeket az AUC alapján klinikailag releváns dózisok mellett észlelték.

Cardiovascularis farmakológiai biztonságosság

A hERG csatorna *in vitro* gátlását (IC₅₀ érték 9,4 mikromol, ami hozzávetőlegesen 4,2 mikromol/ml nem kötött állapotú hatóanyagnak felel meg) igazolták olyan koncentrációk mellett, amelyek ~21-szeresen, illetve ~31-szeresen haladták meg a nem kötött állapotú alpelizibnek a felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott maximálisan javasolt dózisainak, azaz napi 250 mg (felnőttek), illetve 50 mg (2–5 éves kor) alkalmazásakor kialakuló maximális (csúcs) humán plazmakoncentrációját. Nem tapasztaltak releváns elektrofiziológiai hatást kutyáknál.

Karcinogenitás és genotoxicitás

Az alpelizib nem bizonyult karcinogénnek egy patkányokkal végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban, amelynek során a hatóanyagot orális tápszondán keresztül, napi rendszerességgel alkalmazták 4 mg/ttkg-ig terjedő dózisokban (ez körülbelül 0,3-szorosa annak az AUC alapján megállapított klinikai expozíciónak, amely a betegeket a legnagyobb, napi 250 mg-os javasolt dózis esetén éri).

Az alpelizibbel végzett hagyományos *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményeket adtak. Az alpelizib nem bizonyult genotoxikusnak egy ismételt dózisu, patkánnyal végzett toxicitási vizsgálatban mikronukleusz teszt alkalmazásával, az alpelizib napi 250 mg-os, illetve 50 mg-os javasolt dózisának alkalmazása esetén kialakuló expozíció (AUC) körülbelül 2,6-szereséig, illetve 5,0-szereséig terjedő becsült humán expozíciós szintek (AUC) esetén.

Reproduktív toxicitás

A patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatok igazolták, hogy az alpelizib szájon át történő alkalmazása az organogenesis alatt embriotoxicitást, foetotoxicitást és teratogenitást indukált. Patkányoknál és nyulaknál, prenatális alpelizib-expozíciót követően, a pre- és poszt-implantációs veszteségek incidenciájának növekedését, a foetalis testtömeg csökkenését és a foetalis rendellenességek (megnagyobbodott agykamra, csökkent csontosodás és csontvázfejlődési rendellenességek) incidenciájának növekedését figyelték meg, a 250 mg-os napi dózisu alpelizibbel kezelt felnőtteknél várható expozíciós szinteknél alacsonyabb expozíció mellett, aminek ezáltal potenciális klinikai relevanciája lehet.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban patkányoknál a szaporítószervekre gyakorolt nemkívánatos eseményeket észleltek, például hüvelyi- vagy uterusatrophiát és oestrus ciklus variációkat, patkányoknál és kutyáknál pedig a prostata és a herék tömegének csökkenését, valamint kutyáknál a prostata atrophiját, az AUC alapján, klinikailag releváns dózisok mellett.

Hím és nőtény patkányokkal végzett termékenységvizsgálatok során hasonló hatásokat figyeltek meg. A napi 250 mg-os ajánlott felnőtt dózis körülbelül kétszeresének megfelelő expozíciós szintek (AUC) esetén nőtényeknél több pre- és posztimplantációs veszteséget észleltek, aminek következtében csökkent a beágyazódási helyek és az élő embriók száma. Hímeknél a felnőtteknek ajánlott 250 mg-os napi dózis alkalmazása esetén kialakuló becsült expozícióval (AUC) egyenértékű expozíciós szintek nem befolyásolták a termékenységet és a reprodukciós teljesítményt, beleértve a spermiumok számát és a motilitásukra vonatkozó paramétereket. A napi 250 mg-os felnőtt humán dózishoz megfelelő vagy attól elmaradó expozíciós szintek (AUC) esetén azonban csökkent a járulékos mirigyek (ondóhólyag, prosztata) tömege, ami mikroszkópos vizsgálat során a prosztata esetében atrofíával, és/vagy az ondóhólyag esetében csökkent elválasztással korrelált.

Fototoxicitás

Egy *in vitro* Balb/c 3T3 egér fibroblast sejtvonalon végzett fototoxicitási vizsgálat az alpelizib esetén nem azonosított releváns fototoxicitási potenciált.

Fiatal állatokkal végzett állatkísérletek

Fiatal patkányokkal végzett, 9 hétig tartó toxicitásvizsgálatban, amelyet az állatok 7 napos korában kezdtek meg, a napi 6 mg/ttkg mértékű NOAEL alkalmazásakor alacsonyabb volt az expozíció mértéke AUC alapján, mint napi 50 mg alkalmazása esetén gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Napi 20 mg/ttkg dózis alkalmazásakor (ez 2,2–4,2-szeresen haladja meg a napi 50 mg alkalmazása esetén gyermek- és serdülőkorú betegeknél AUC alapján becsült expozíciót) a vesére kifejtett nemkívánatos, visszafordíthatatlan eseményeket figyeltek meg, köztük extracelluláris mátrix vascularis/perivascularis lerakódását a kis erekben, valamint minimálistól közepesig terjedő mértékű tubulusdegeneráció/-regenerációt a vesepapillában és a -medullában. Ezzel korreláló minimálisan magasabb karbamid-nitrogén-koncentrációkat figyeltek meg a felépülési időszak végén. Ezek a hatások várhatólag nem relevánsak klinikai szempontból a 2 éves kort betöltött betegek számára, mivel a vese különböző fajokban más-más módon fejlődik születés után.

Továbbá kisebb testtömeget, csökkent testtömeg-gyarapodást, késleltetett nemi érést figyeltek meg hímeknél, valamint a combcsont hosszának csökkenését tapasztalták napi 20 mg/ttkg dózis alkalmazása esetén. Nem számoltak be a csontokat (a növekedési korongot is beleértve) érintő kórszövettani eltérésekről.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Mannit (E421)
Karboximetilkenyérítő-nátrium
Hipromellóz (E464)
Magnézium-sztearát (E470b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tasakban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PET/Al/PE (polietilén-tereftalát/alumínium/polietilén) fólia tasak.

A csomagolás 28 tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A belsőleges granulátum elkészítése és alkalmazása

Azoknak a betegeknek, akiknek 50 mg-os napi dózist írtak fel, a Vioice granulátum a következő módok egyikén is beadható:

- Öntse egy tasak tartalmát közvetlenül a nyelvre, majd nyelje le körülbelül 50–150 ml vízzel. Szükség esetén öblítsen száját még több vízzel, majd azt nyelje is le, nehogy néhány szemcse a szájüregében maradjon.
- Öntse egy tasak tartalmát pohárba. Adjon hozzá 5–15 ml italt (kizárólag vizet, tejet vagy almalét) vagy lágy ételt (kizárólag pépesített almát vagy joghurtot), majd azonnal adja be a keveréket. Öblítse ki a poharat az imént felhasznált ital vagy lágy étel további körülbelül 10–40 ml-es mennyiségével. Azonnal adja be a keveréket, és figyeljen oda, hogy a teljes dózis bejusson a beteg szervezetébe. Ha néhány szemcse visszamaradna, ismételje meg az iménti lépést addig, amíg a teljes adagot be nem vette a beteg.

Dobja ki a keveréket, ha nem kerül alkalmazásra az elkészítés utáni 2 órán belül.

A granulátum elkészítése és alkalmazása táplálószonda alkalmazása esetén

Lehetőség van arra, hogy a Vioice-ot táplálószondán keresztül adják be azoknak a betegeknek, akik nem tudnak tablettákat lenyelni. A Vioice granulátumot 8–12 Fr átmérőjű szilikon vagy poliuretán orr-gyomorszondán (a leghosszabb vizsgált szonda 160 cm-es volt), illetve 12–24 Fr átmérőjű szilikon gyomorszondán (a leghosszabb vizsgált szonda 3,5 cm-es volt) keresztül kell beadni (lásd 4.2 pont).

A Vioice granulátumot a következő módon kell elkészíteni és beadni:

- Öntse egy tasak tartalmát pohárba. Adjon hozzá 20 ml vizet, majd keverje el kanállal. Kizárólag vízzel készítse el a keveréket.
- Közvetlenül az elkészítés után fecskendővel szívja fel a keveréket a pohárból, majd adja be a táplálószondán keresztül.
- A belsőleges granulátum táplálószondás beadása után töltsön 20 ml vizet ugyanebbe a pohárba. A korábban már használt kanállal keverje meg a folyadékot, hogy újra szuszpendálja az esetlegesen a pohárban maradt szemcséket. Az előbb használt fecskendővel szívja fel a pohár tartalmát, majd adja be a táplálószondán keresztül. Ha még mindig maradnak szemcsék a pohárban, meg kell ismételni ezt a lépést.
- Ha a keveréket nem vette be a beteg az elkészítés után 60 percen belül, ki kell önteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A PIK3CA-kapcsolt túlnövekedési spektrum (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS) betegségben szenvedő felnőttek, valamint gyermekek és serdülők kezelésére alkalmazott alpelizib hatásosságának, biztonságosságának és farmakokinetikájának további igazolása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles benyújtani a II. fázisú, egy karú, CBYL719F12202 (EPIK-P4) vizsgálat végleges eredményeit.	2032. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 MG-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg filmdoboz
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg alpelizibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, napi 50 mg-os adag esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/001 28 darab 50 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vijoice 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

50 MG-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg tableta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Egy tablettát vegyen be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

125 MG-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 125 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 125 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/002 28 darab 125 mg-os filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vijoice 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

125 MG-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 125 mg tableta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Egy tablettát vegyen be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-os ÉS 200 mg-os TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg filmdoboz
Vijoice 200 mg filmdoboz
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vagy 200 mg alpelizibet tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 db 50 mg-os tabletta
28 db 200 mg-os tabletta
28 napra elegendő mennyiség, napi 250 mg-os adag esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/003

28 db 50 mg-os filmdoboz + 28 db 200 mg-os filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**50 mg-os ÉS 200 mg-os TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS
BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg tabletta
Vijoice 200 mg tabletta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A színes sorban lévő mindkét tablettát vegye be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-os GRANULÁTUM TASAKBAN KÉSZÍTMÉNYT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vijoice 50 mg granulátum tasakban
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg alpelizibet tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

28 tasak
28 napra elegendő mennyiség, napi 50 mg-os adag esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tasakban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2042/004 28 tasak

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vijoice 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vijoice 50 mg granulátum
alpelizib
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Vijoice 50 mg filmdoboz
Vijoice 125 mg filmdoboz
Vijoice 200 mg filmdoboz
alpelizib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vijoice és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vijoice szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vijoice-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vijoice és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vijoice?

A Vijoice hatóanyaga az alpelizib, amely a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vijoice?

A Vijoice a súlyos vagy életet veszélyeztető PIK3CA-kapcsolt túlnövekedési spektrum (angol rövidítéssel: PROS) kezelésére szolgál felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek számára. A PROS egy gyűjtőfogalom, számos olyan ritka betegséget foglal magába, amelyek a test bizonyos részeinek szabályozhatatlan túlnövekedésével járnak, a PIK3CA nevű gén változásai (mutációi) miatt.

E gén egy olyan fehérje termelődéséért felelős, amely a szervezet sejtjeit növekedésre és osztódásra serkenti. A gén változásai miatt a fehérje rendellenesen működik, következésképpen a sejtek növekedése és osztódása is rendellenes módon megy végbe.

Hogyan hat a Vijoice?

A Vijoice a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) nevű enzimek (fehérjék) hatásának blokkolásával fejt ki hatását. Ezek az enzimek segítik a rendellenes sejteket abban, hogy növekedjenek és osztódjanak. Hatásuk blokkolásával a Vijoice csökkenteni tudja a rendellenes sejtek szabályozhatatlan növekedését és terjedését, továbbá segítheti a túlnövekedett szövet csökkentését, valamint a betegség jeleinek és tüneteinek mérséklését a betegeknél.

Ha bármilyen további kérdése van a Vioice hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Vioice szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa minden utasítását, mivel azok eltérhetnek az ebben a betegájékoztatóban lévő általános információktól. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ne szedje a Vioice-ot:

- ha allergiás az alpelizibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vioice szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Vioice szedése előtt, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- ha bármikor súlyos allergiás reakciója volt, beleértve a következőket:
 - o Stevens–Johnson-szindróma (SJS, amely influenzaszerű tünetekkel, valamint a bőrt, a szájat, a szemet és a nemi szerveket érintő, fájdalmas kiütésekkel járó, nagyon súlyos reakció);
 - o eritéma multiforme (EM, amely a bőrön vörös pöttyöket vagy foltokat előidéző bőrreakció, a kiütések akár céltáblához hasonlóan is kinézhetnek, ahol a közepén elhelyezkedő, sötétvörös pontokat halványabb vörös színű körök övezik);
 - o eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS, amely lázzal, az arc duzzanatával, nyirokcsomó-megnagyobbodással, valamint vese- vagy májkárosodással járó bőrreakció), vagy
 - o toxikus epidermális nekrolízis (TEN, amely egy súlyos bőrreakció, lehetséges tünetei a vörös bőr, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, láz, bőrkiütés).
- ha Önnek magas a vércukorszintje, vagy az valaha magas volt, illetve ha cukorbeteg (vagy a magas cukorszint tüneteit észleli, mint például a fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet termelése, fáradtság, hányinger, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás).

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Vioice-kezelés alatt, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- Bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatállapotot érintő változások, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése (ezek a súlyos allergiás reakciók lehetséges tünetei).
- Újonnan jelentkező légzési zavarok vagy már meglévő légzési zavarok változásai, mint például a nehéz vagy fájdalmas légzés, a köhögés, a szapora légzés, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése, csuklás (ezek a nem fertőzőes eredetű pneumonitisz vagy tüdőgyulladás lehetséges tünetei).
- Fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, acetonnal emlékeztető (gyümölcsillatú) szájíz, szájszag, nehézlégzés, száraz vagy kipirult bőr, amelyek az emelkedett vércukorszintre (hiperglikémia) és szövődményeire utaló jelek lehetnek.

- Bőrkíütés, a bőr kivörösödése, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, időnként lázzal kísérve (ezek a következő bőrbetegségek valamelyikének lehetséges tünetei: Stevens–Johnson-szindróma (SJS), eritéma multiforme (EM), eozinófiával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (angol rövidítéssel: DRESS) vagy toxikus epidermális nekrolízis (TEN).
- Súlyos hasmenés, súlyos hasi fájdalom, illetve nyákos vagy véres széklet, amelyek bélgyulladás (kolitisz) jelei lehetnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, átmenetileg le kell állítania a kezelést vagy csökkentenie kell az Ön adagját, vagy végleg le kell állítania az Ön Vioice-kezelését (lásd 3. pont: „Mennyi Vioice-ot kell szednie?”).

Rendszeresen mérnie kell a vércukorszintjét a kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt, és azt követően, hogy abbahagyta a Vioice-kezelést.

- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy hogyan, mikor és hol fog rendszeres vérvizsgálatokat végeztetni Önnél a Vioice-kezelés előtt és alatt, az Ön vércukorszintjének ellenőrzésére. Az eredmények alapján kezelőorvosa gyógyszert írhat fel a vércukorszintjének csökkentésére, átmenetileg felfüggesztheti a Vioice-kezelést, vagy csökkentheti az Ön Vioice adagját, de dönthet úgy is, hogy végleg leállítja a Vioice-kezelést.
- A Vioice-kezelést csak akkor lehet elkezdeni, ha megfelelő a vércukorszintje, ugyanis a Vioice megemeli a vércukorszintet (hiperglikémia), ami súlyos lehet és kezelést igényelhet.
- Ha a Vioice-kezelés megkezdése előtt bizonyos állapotok állnak fenn Önnél, például magas vércukorszint, cukorbetegség, elhízás, illetve ha Ön 75 évesnél idősebb, gyakoribb vércukorszintmérésre lesz szüksége a Vioice-kezelés során. Ezt követően, az Ön vércukorszintjétől függően, havonta legalább egyszer vérvizsgálatra lesz szüksége.

Gyermekek és serdülők

A Vioice gyermekeknél vagy 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. Nem ismert, milyen hosszú távú hatásokat fejt ki a Vioice a betöltött 2 éves korú és idősebb gyermekek, valamint serdülők növekedésére és fejlődésére.

Egyéb gyógyszerek és a Vioice

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az alábbi gyógyszerekre kifejezetten vonatkozik:

- ciklosporin, a szervezet immunrendszerének befolyásolására alkalmazott gyógyszer,
- rifampicin, a tüdőgümőkór (tuberkulózis) és egyéb más súlyos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- karbamazepin és fenitoin, görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek,
- közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*), egy depresszió és egyéb állapotok kezelésére használt növényi gyógyszer.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség

A Vioice-ot nem szabad terhes nők vagy olyan nők esetében alkalmazni, akiknél fennáll a terhesség lehetősége. A Vioice károsíthatja a magzatot. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amennyiben Ön nő és fennáll a teherbeesés lehetősége, kezelőorvosa szükség esetén terhességi tesztet végeztethet Önnél, a Vioice-kezelés megindítása előtt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Vioice átjut-e az anyatejbe. Ezért nem szoptathat az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó adagot követően még legalább 1 hétig.

Fogamzásgátlási tanács nőknek

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Vijoice leállítása után még legalább 1 hétig. Nem ismert, hogy a Vijoice csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed, ki kell egészítenie egy mechanikai (úgynevezett barrier típusú) módszer alkalmazásával. Kérdezze meg kezelőorvosát a megfelelő módszerekről. Ha a Vijoice-kezelés elkezdése után Ön úgy véli, hogy terhes lehet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlási tanács férfiaknak

A férfi betegeknek óvszert kell használniuk a kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 1 hétig, ha olyan nőpartnerrel létesítenek szexuális kapcsolatot, aki teherbe eshet. Ha a férfi beteg partnere arra gyanakszik, hogy ez idő alatt teherbe esett, azonnal tájékoztatnia kell az orvost.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vijoice-kezelés fáradtságot vagy homályos látást okozhat. Ezért a Vijoice-kezelés alatt óvatosnak kell lennie a gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor.

A Vijoice nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyi Vijoice-ot kell szednie?

A Vijoice szokásos kezdő adagja felnőttek számára naponta egyszer 250 mg. A Vijoice szokásos kezdő adagja serdülők és (2 éves vagy idősebb) gyermekek számára naponta egyszer 50 mg. Kezelőorvosa fogja eldönteni, mi a megfelelő adag az Ön számára.

Az elrendelt adagtól függően az alábbi hatáserősségű és darabszámú tablettát kell bevenni:

- 50 mg-os adag: egy darab 50 mg-os tablettát
- 125 mg-os adag: egy darab 125 mg-os tablettát
- 250 mg-os adag: egy darab 200 mg-os tablettát és egy darab 50 mg-os tablettát

Attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan reagál a Vijoice-kezelésre, előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítani fogja az Ön Vijoice adagját (lásd 2. pont). Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa utasításait. Ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa kérheti, hogy váltson alacsonyabb adagra vagy hogy átmeneti időre függessze fel, illetve végleg fejezze be a kezelést.

Mikor kell bevenni a Vijoice-ot?

A Vijoice tabletták buborékfóliában kerülnek forgalomba. Minden buborékfólia tálcán (levélen) fel van tüntetve, hogy a hét egyes napjain milyen tablettát kell bevenni. Kövesse a tálcán (levélen) feltüntetett utasításokat!

A Vijoice-ot naponta egyszer, rögtön étkezés után vegye be. A Vijoice-nak minden nap ugyanabban az időpontban történő bevétele segít emlékeztetni Önt arra, hogy mikor kell bevennie a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?

A Vioice tablettákat egészben kell lenyelni, és a lenyelés előtt nem szabad azokat szétrágni vagy kettévágni. Nem szabad bevennie egyetlen olyan tablettát sem, ami törött, repedt vagy bármilyen más módon sérült, ugyanis lehet, hogy ebben az esetben nem a teljes adagot veszi be. Ha nem tudja lenyelni a tablettákat, szuszpenzió formájában (vízben elkeverve) is beveheti a Vioice-ot a következők szerint:

- Mielőtt összetörné, helyezze a Vioice tablettá(ka)t 50–150 ml vizet tartalmazó pohárba, majd hagyja állni körülbelül 5 percig. **Kizárólag vizet használjon.**
- Kanállal zúzza össze a tablettá(ka)t, majd keverje el. Homályos szuszpenzió képződik, amelyben tablettadarabok lehetnek láthatóak.
- **Azonnal igya meg a szuszpenziót.**
- Töltsön körülbelül 20-50 ml vizet a bevételhez használt pohárba, majd keverje el az imént használt kanállal. Ezzel biztosíthatja, hogy a pohár teljes tartalmát bevegye és így a teljes adag bejusson a szervezetébe. Szükség esetén ismételje meg ezt a lépést.
- Ha az elkészítés után 60 percen belül nem itta meg a Vioice szuszpenziót, dobja ki.

A Vioice beadása táplálószoonda alkalmazásával

Azoknak a betegeknek, akik nem képesek lenyelni a Vioice-ot tablettá vagy szuszpenzió formájában, bizonyos táplálószoondákon keresztül is adagolhatják ezt a gyógyszert. A szonda fajtáját a vizsgálóorvos határozza meg. A tablettákat szuszpenzió formájában (vagyis vízben elkeverve) kell elkészíteni a következők szerint:

- Mielőtt összetörné, helyezze a Vioice tablettá(ka)t 40 ml vizet tartalmazó pohárba, majd hagyja állni körülbelül 5 percig. **Kizárólag vizet használjon.**
- Kanállal zúzza össze a tablettá(ka)t, majd keverje el. Homályos szuszpenzió képződik, amelyben tablettadarabok lehetnek láthatóak.
- Fecskendővel szívja fel a keveréket a pohárból, majd haladéktalanul adja be a táplálószoondán keresztül.
- Töltsön körülbelül 40 ml vizet a szuszpenzió készítéséhez használt pohárba, majd keverje el ugyanazzal a már használt kanállal. Az eddig is használt fecskendővel szívja fel a keverék teljes mennyiségét a pohárból, majd adja be a táplálószoondán keresztül. Újra ismételje meg ezt a lépést, ha néhány tablettadarab a fecskendőben vagy a pohárban maradt.
- Ha az elkészítés után 60 percen belül nem adta be a Vioice szuszpenziót, öntse ki.

Mennyi ideig kell szedni a Vioice-ot?

Addig szedje a Vioice-ot, amíg kezelőorvosa előírja azt Önnek.

Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig vagy évekig tart. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy meggyőződjön arról, a kezelés eléri a kívánt hatást.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Vioice-ot, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Vioice-ot vett be

Azok, akik túl sok Vioice tablettát vettek be, az alpelizib ismert mellékhatásait tapasztalták: magas vércukorszintet, hányingert, fáradtságot és kiütést. Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon orvoshoz vagy hívjon fel egy kórházat! Orvosi kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Vioice-ot

Ha elfelejtett bevenni egy adag Vioice-ot és még nem telt el kilenc óra attól az időponttól számítva, amikor be kellett volna vennie, akkor közvetlenül étkezés után még megetheti. Ha a szokásos bevételi időponthoz képest több mint 9 órával később jut eszébe, hagyja ki az aznapi adagot. Másnap a szokásos időben vegye be az adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha hányás lép fel Önnél a Vioice valamelyik adagjának bevétele után

Ha a Vioice tablettá/tabletták bevétele után hány, a következő tervezett adag bevételéig ne vegyen be több tablettát.

Ha idő előtt abbahagyja a Vioice szedését

Ha abbahagyja a Vioice-kezelést, a betegsége súlyosbodhat. Ne hagyja abba a Vioice szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a Vioice alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Ha bármilyen súlyos mellékhatás alakul ki Önnél, **hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Magas vércukorszint, más néven hiperglikémia. Tünetei a következők lehetnek: erős szomjúságérzés, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Súlyos allergiás reakciók. Tünetei a következők lehetnek: bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatállapotot érintő változások, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc és/vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése.

További, lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Étvágycsökkenés
- Fejfájás
- Hasmenés
- Hányás
- Ínygyulladással járó szájüregi fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Bőrkiütés
- Kiütéssel járó bőrgyulladás (dermatitisz)
- Száraz bőr
- Hajhullás és a haj elvékonyodása (alopécia)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Kiszáradás
- Akne
- Viszketés
- Nyálkahártya-szárazság

A Vioice-kezelés alatt végzett vérvizsgálatok bizonyos értékei kóros eredményeket mutathatnak, mint például az alábbiak:

Nagyon gyakori:

- A vér alacsony foszfor- vagy kalciumszintje (csökkent foszforszint, csökkent kalciumszint)
- Magas kreatininszint a vérben vagy magas vércukorszint (emelkedett kreatininszint, emelkedett vércukorszint)
- A glikált hemoglobin magas szintje a vérben (az elmúlt 8-12 hét vércukorszintjét jellemző érték)
- A lipáz nevű enzim magas vérszintje (emelkedett lipázszint)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vioice-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfóliát tartalmazó tálcán (levélen) feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vioice?

- A Vioice hatóanyaga az alpelizib.
- Minden 50 mg-os Vioice filmtabletta 50 mg alpelizibet tartalmaz.
- Minden 125 mg-os Vioice filmtabletta 125 mg alpelizibet tartalmaz.
- Minden 200 mg-os Vioice filmtabletta 200 mg alpelizibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz (E460), mannit (E421), karboximetilkeményítő-nátrium (lásd 2. pont: „A Vioice nátriumot tartalmaz”), hipromellóz (E464), magnézium-sztearát (E470b).
 - Bevonóanyag: hipromellóz (E464), vörös vas-oxid (csak az 50 mg-os és a 200 mg-os hatáserősségben) és sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b).

Milyen a Vioice külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vioice 50 mg filmtabletta világossárga, kerek tabletták, egyik oldalán „C7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomásos jelzéssel. Átmérő kb. 7 mm.

A Vijoice 125 mg filmtabletta sötét sárga, ovális tablettá, egyik oldalán „Y7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomásos jelzéssel. Mérete kb. 13 mm × 6 mm.

A Vijoice 200 mg filmtabletta halványsárga, ovális tablettá, egyik oldalán „CL7”, a másik oldalán „NVR” mélynyomásos jelzéssel. Mérete kb. 16 mm × 7 mm.

A Vijoice filmtabletta buboréksomagolásban kerül forgalomba. A Vijoice a következő kiszerelésekben kapható:

- 50 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 50 mg-os adagot kapó betegek részére)
 - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő készítményt tartalmaz: 28 filmtabletta.
- 125 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 125 mg-os adagot kapó betegek részére)
 - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő készítményt tartalmaz: 28 filmtabletta.
- 50 mg-os és 200 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 250 mg-os adagot kapó betegek részére):
 - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő készítményt tartalmaz: 56 filmtabletta (28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vijoice 50 mg granulátum tasakban alpelizib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vijoice és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vijoice szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vijoice-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vijoice és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vijoice?

A Vijoice hatóanyaga az alpelizib, amely a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vijoice?

A Vijoice a súlyos vagy életet veszélyeztető PIK3CA-kapcsolt túlnövekedési spektrum (angol rövidítéssel: PROS) kezelésére szolgál felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek számára. A PROS egy gyűjtőfogalom, számos olyan ritka betegséget foglal magába, amelyek a test bizonyos részeinek szabályozhatatlan túlnövekedésével járnak, a PIK3CA nevű gén változásai (mutációi) miatt.

E gén egy olyan fehérje termelődéséért felelős, amely a szervezet sejtjeit növekedésre és osztódásra serkenti. A gén változásai miatt a fehérje rendellenesen működik, következésképpen a sejtek növekedése és osztódása is rendellenes módon megy végbe.

Hogyan hat a Vijoice?

A Vijoice a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) nevű enzimek (fehérjék) hatásának blokkolásával fejt ki a hatását. Ezek az enzimek segítik a rendellenes sejteket abban, hogy növekedjenek és osztódjanak. Hatásuk blokkolásával a Vijoice csökkenteni tudja a rendellenes sejtek szabályozhatatlan növekedését és terjedését, továbbá segítheti a túlnövekedett szövet csökkentését, valamint a betegség jeleinek és tüneteinek mérséklését a betegeknél.

Ha bármilyen további kérdése van a Vioice hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Vioice szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa minden utasítását, mivel azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban lévő általános információktól. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ne szedje a Vioice-ot:

- ha allergiás az alpelizibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vioice szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Vioice szedése előtt, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- ha bármikor súlyos allergiás reakciója volt, beleértve a következőket:
 - o Stevens–Johnson-szindróma (SJS, amely influenzaszerű tünetekkel, valamint a bőrt, a szájat, a szemet és a nemi szerveket érintő, fájdalmas kiütésekkel járó, nagyon súlyos reakció);
 - o eritéma multiforme (EM, amely a bőrön vörös pöttyöket vagy foltokat előidéző bőrreakció, a kiütések akár céltáblához hasonlóan is kinézhetnek, ahol a közepén elhelyezkedő, sötétvörös pontokat halványabb vörös színű körök övezik);
 - o eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS, amely lázzal, az arc duzzanatával, nyirokcsomó-megnagyobbodással, valamint vese- vagy májkárosodással járó bőrreakció), vagy
 - o toxikus epidermális nekrolízis (TEN, amely egy súlyos bőrreakció, amelynek lehetséges tünetei a vörös bőr, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása járó, láz, bőrkütés).
- ha Önnek magas a vércukorszintje, vagy az valaha magas volt, illetve ha cukorbeteg (vagy a magas cukorszint tüneteit észleli, mint például a fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet termelése, fáradtság, hányinger, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás).

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Vioice-kezelés alatt, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:

- Bőrkütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatállapotot érintő változások, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése (ezek a súlyos allergiás reakciók lehetséges tünetei).
- Újonnan jelentkező légzési zavarok vagy már meglévő légzési zavarok változásai, mint például a nehéz vagy fájdalmas légzés, a köhögés, a szapora légzés, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése, csuklás (ezek a nem fertőzőes eredetű pneumonitisz vagy tüdőgyulladás lehetséges tünetei).
- Fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, acetonnal emlékeztető (gyümölcsillatú) szájíz, nehézlégzés, száraz vagy kipirult bőr, amelyek az emelkedett vércukorszintre (hiperglikémia) és szövődményeire utaló jelek lehetnek.
- Bőrkütés, a bőr kivörösödése, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, időnként lázzal kísérve (ezek a következő bőrbetegségek valamelyikének lehetséges tünetei: Stevens–Johnson-szindróma (SJS), eritéma multiforme (EM), eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (angol rövidítéssel: DRESS) vagy toxikus epidermális nekrolízis (TEN).

- Súlyos hasmenés, súlyos hasi fájdalom, illetve nyákos vagy véres széklet, amelyek bélgyulladás (kolitisz) jelei lehetnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, átmenetileg le kell állítania a kezelést vagy csökkentenie kell az Ön adagját, vagy végleg le kell állítania az Ön Vioice-kezelését (lásd 3. pont: „Mennyi Vioice-ot kell szednie?”).

Rendszeresen mérnie kell a vércukorszintjét a kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt, és azt követően, hogy abbahagyta a Vioice-kezelést.

- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy hogyan, mikor és hol fog rendszeres vérvizsgálatokat végeztetni Önnél a Vioice-kezelés előtt és alatt, az Ön vércukorszintjének ellenőrzésére. Az eredmények alapján kezelőorvosa gyógyszert írhat fel a vércukorszintjének a csökkentésére, átmenetileg felfüggesztheti a Vioice-kezelést, vagy csökkentheti az Ön Vioice adagját, de dönthet úgy is, hogy végleg leállítja a Vioice-kezelést.
- A Vioice-kezelést csak akkor lehet elkezdni, ha megfelelő a vércukorszintje, ugyanis a Vioice megemelheti a vércukorszintet (hiperglikémia), ami súlyos lehet és kezelést igényelhet.
- Ha a Vioice-kezelés megkezdése előtt bizonyos állapotok állnak fenn Önnél, például magas vércukorszint, cukorbetegség, elhízás, illetve ha Ön 75 évesnél idősebb, gyakoribb vércukorszintmérésre lesz szükség a Vioice-kezelés során. Ezt követően, az Ön vércukorszintjétől függően, havonta legalább egyszer vérvizsgálatra lesz szüksége.

Gyermekek és serdülők

A Vioice gyermekeknél vagy 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. Nem ismert, milyen hosszú távú hatásokat fejt ki a Vioice a betöltött 2 éves korú és idősebb gyermekek, valamint a serdülők növekedésére és fejlődésére.

Egyéb gyógyszerek és a Vioice

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az alábbi gyógyszerekre kifejezetten vonatkozik:

- ciklosporin, a szervezet immunrendszerének befolyásolására alkalmazott gyógyszer,
- rifampicin, a tüdőgümőkór (tuberkulózis) és egyéb más súlyos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- karbamazepin és fenitoin, görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek,
- közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*), egy depresszió és egyéb állapotok kezelésére használt növényi gyógyszer.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség

A Vioice-ot nem szabad terhes nők vagy olyan nők esetében alkalmazni, akiknél fennáll a terhesség lehetősége. A Vioice károsíthatja a magzatot. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amennyiben Ön nő és fennáll a teherbeesés lehetősége, kezelőorvosa szükség esetén terhességi tesztet végeztethet Önnél, a Vioice-kezelés megindítása előtt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Vioice átjut-e az anyatejbe. Ezért nem szoptathat az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés alatt és az utolsó adagot követően még legalább 1 hétig.

Fogamzásgátlási tanács nőknek

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Vijoice leállítása után még legalább 1 hétig. Nem ismert, hogy a Vijoice csökkenti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed, ki kell egészítenie egy mechanikai (üggyevezett barrier típusú) módszer alkalmazásával. Kérdezze meg kezelőorvosát a megfelelő módszerekről. Ha a Vijoice-kezelés elkezdése után Ön úgy véli, hogy terhes lehet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlási tanács férfiaknak

A férfi betegeknek óvszert kell használniuk a kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 1 hétig, ha olyan nőpartnerrel létesítenek szexuális kapcsolatot, aki teherbe eshet. Ha a férfi beteg partnere arra gyanakszik, hogy ez idő alatt teherbe esett, azonnal tájékoztatnia kell az orvost.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vijoice-kezelés fáradtságot vagy homályos látást okozhat. Ezért a Vijoice-kezelés alatt óvatosnak kell lennie a gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor.

A Vijoice nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyi Vijoice-ot kell szednie?

A Vijoice szokásos kezdő adagja felnőttek számára naponta egyszer 250 mg. A Vijoice szokásos kezdő adagja serdülők és (2 éves vagy idősebb) gyermekek számára naponta egyszer 50 mg. Kezelőorvosa fogja eldönteni, mi a megfelelő adag az Ön számára.

Ha 50 mg-os adagot írtak fel Önnek, egy tasak tartalmát, azaz 50 mg granulátumot vegyen be.

Attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan reagál a Vijoice-kezelésre, előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítani fogja az Ön Vijoice adagját (lásd 2. pont). Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa utasításait. Ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa kérheti, hogy átmeneti időre függeszse fel, illetve végleg fejezze be a kezelést.

Mikor kell bevenni a Vijoice-ot?

A Vijoice-ot naponta egyszer, rögtön étkezés után vegye be!

A Vijoice-nak minden nap ugyanabban az időpontban történő bevétele segít emlékeztetni Önt arra, hogy mikor kell bevennie a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Vijoice-ot?

Minden tasak kizárólag egyszer használható fel. Ne használja a tasakot, ha korábban már felbontották.

A Vijoice granulátumot a következők szerint vegye be:

- Tartsa a granulátumot tartalmazó tasakot úgy, hogy a felnyitást jelző vonal felül legyen
- Finoman rázza meg a tasakot, hogy a Vijoice granulátum a tasak alján gyűljön össze.
- Ollóval bontsa fel a tasakot a felnyitást jelző vonal mentén.
- Vegye ki a granulátumot a tasakból a következő módok **egyikével**:
 - o Öntse a granulátumot a tasakból közvetlenül a nyelvére; ha szükséges, ütögesse meg a tasak oldalát és tetejét, hogy biztosan maradéktalanul kiürüljön. Nyelje le körülbelül 50-150 ml vízzel (más folyadékot ne használjon). Ha valamennyi granulátum a szájüregében marad, öblítse ki a száját vízzel, majd nyelje is le azt. Így biztos lehet abban, hogy a teljes adagot bevette.

vagy

- Öntse a granulátumot a tasakból egy pohárba; ha szükséges, ütögesse meg a tasak oldalát és tetejét, hogy biztosan maradéktalanul kiürüljön. Adjon hozzá 5–15 ml italt (kizárólag vizet, tejet vagy almalét) vagy lágy ételt (csak pépesített almát vagy joghurtot), majd azonnal vegye be a keveréket. Öblítse ki a poharat az imént felhasznált ital vagy lágy étel további körülbelül 10-40 ml-es mennyiségével. Azonnal vegye be a keveréket, és ellenőrizze, hogy a teljes adagot bevette-e. Ismételje ezt a lépést mindaddig, amíg nem marad keverék a pohárban.
- Dobja ki a vízzel, tejjel, almalével, pépesített almával vagy joghurttal elkészített Vioice granulátumot, ha a beteg nem vette be azt az elkészítés utáni 2 órán belül.

A Vioice beadása táplálószonda alkalmazásával

Azoknak a betegeknek, akik nem képesek lenyelni a Vioice granulátumot akár magában, akár keverék formájában, bizonyos táplálószondákon keresztül is adagolhatják Vioice-ot. A szonda fajtáját a vizsgálo orvos határozza meg. A granulátumot a következők szerint kell elkészíteni:

- Öntse a granulátumot a tasakból egy pohárba; ha szükséges, ütögesse meg a tasak oldalát és tetejét, hogy biztosan maradéktalanul kiürüljön.
- Töltsön körülbelül 20 ml vizet a szuszpenzió készítéséhez használt pohárba, majd keverje el kanállal. Fecskendővel szívja fel a keverék teljes mennyiségét a pohárból, majd adja be a táplálószondán keresztül. Ismételje ezt a lépést mindaddig, amíg nem marad keverék a pohárban vagy a fecskendőben.
- Ha az elkészítés után 60 percen belül nem adta be a Vioice keveréket, öntse ki.

Mennyi ideig kell szedni a Vioice-ot?

Addig szedje a Vioice-ot, amíg kezelőorvosa előírja azt Önnek.

Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig vagy évekig tart. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy meggyőződjön arról, a kezelés eléri a kívánt hatást.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Vioice-ot, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Vioice-ot vett be

Azok, akik túl sok Vioice granulátumot vettek be, az alpelizib ismert mellékhatásait tapasztalták: magas vércukorszintet, hányingert, fáradtságot és kiütést. Ha véletlenül túl sok granulátumot vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon orvoshoz vagy hívjon fel egy kórházat! Orvosi kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Vioice-ot

Ha elfelejtett bevenni egy adag Vioice-ot és még nem telt el kilenc óra attól az időponttól számítva, amikor be kellett volna vennie, akkor közvetlenül étkezés után még megetheti. Ha a szokásos bevételi időponthoz képest több mint 9 órával később jut eszébe, hagyja ki az aznapi adagot. Másnap a szokásos időben vegye be az adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha hányás lép fel Önnél a Vioice valamelyik adagjának bevétele után

Ha a Vioice granulátum bevétele után hány, a következő tervezett adag beviteléig ne vegyen be több granulátumot.

Ha idő előtt abbahagyja a Vioice szedését

Ha abbahagyja a Vioice-kezelést, a betegsége súlyosbodhat. Ne hagyja abba a Vioice szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a Vioice alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Ha bármilyen súlyos mellékhatás alakul ki Önnél, **hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Magas vércukorszint, más néven hiperglikémia. Tünetei a következők lehetnek: erős szomjúságérzés, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás.

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Súlyos allergiás reakciók. Tünetei a következők lehetnek: bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatállapotot érintő változások, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc és/vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése.

További, lehetséges mellékhatások

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Étvágycsökkenés
- Fejfájás
- Hasmenés
- Hányás
- Ínygyulladással járó szájüregi fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Bőrkiütés
- Kiütéssel járó bőrgyulladás (dermatitisz)
- Száraz bőr
- Hajhullás és a haj elvékonyodása (alopécia)

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Kiszáradás
- Akne
- Viszketés
- Nyálkahártya-szárazság

A Vioice-kezelés alatt végzett vérvizsgálatok bizonyos értékei kóros eredményeket mutathatnak, mint például az alábbiak:

Nagyon gyakori:

- A vér alacsony foszfor- vagy kalciumszintje (csökkent foszforszint, csökkent kalciumszint)
- Magas kreatininszint a vérben vagy magas vércukorszint (emelkedett kreatininszint, emelkedett vércukorszint)
- A glikált hemoglobin magas szintje a vérben (az elmúlt 8-12 hét vércukorszintjét jellemző érték)
- A lipáz nevű enzim magas vérszintje (emelkedett lipázszint)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vioice-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében a gyógyszer az eredeti tasakban tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vioice?

- A Vioice hatóanyaga az alpelizib.
- Minden 50 mg-os Vioice granulátumot tartalmazó tasak 50 mg alpelizibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - mikrokristályos cellulóz (E460), mannit (E421), karboximetil-keményítő-nátrium (lásd 2. pont: „A Vioice nátriumot tartalmaz”), hipromellóz (E464), magnézium-sztearát (E470b).

Milyen a Vioice külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vioice 50 mg granulátum tasakban por és granulátum fehér vagy csaknem fehér színű, szabadon folyó keveréke tasakban.

Csomagolásonként 28 darab tasakot tartalmaz (ez 28 napra elegendő a napi 50 mg-os adagot alkalmazó betegeknek).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.