

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vijoice 125 mg plėvele dengtos tabletės
Vijoice 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Vijoice 125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Vijoice 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos spalvos, apvali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 7 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „C7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Vijoice 125 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 13 mm ilgio ir 6 mm pločio), kurios vienoje pusėje įspausta „Y7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Vijoice 200 mg plėvele dengtos tabletės

Blyškiai geltonos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 16 mm ilgio ir 7 mm pločio), kurios vienoje pusėje įspausta „CL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vijoice skirtas gydyti suaugusius pacientus bei 2 metų ir vyresnius vaikus, kuriems pasireiškia sunkus ar gyvybei pavojingas su PIK3CA mutacija susijęs audinių išvešėjimo spektro sutrikimas (angl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS*), kai reikia skirti sisteminio poveikio gydymą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vijoje turi skirti gydymo nuo PROS patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Suaugusiems

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams yra 250 mg, kuri vartojama kartą per parą. Gydymą reikia nutraukti, jeigu gydančio gydytojo vertinimu liga progresuoja, pablogėja su PROS susiję simptomai arba jeigu pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Vaikų populiacija (nuo 2 iki < 18 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė vaikų populiacijos pacientams yra 50 mg, kuri vartojama kartą per parą. Gydymą reikia nutraukti, jeigu gydančio gydytojo vertinimu liga progresuoja, pablogėja su PROS susiję simptomai arba jeigu pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

≥ 6 metų vaikams po 24 savaičių trukmės gydymo 50 mg doze kartą per parą reikėtų apsvarstyti dozės didinimo iki 125 mg kartą per parą poreikį, siekiant atsako (klinikinio ar radiologinio) optimizavimo. Kai vaikui sukanka 18 metų, reikėtų apsvarstyti laipsniško dozės didinimo iki 250 mg poreikį. Rekomenduojamas dozės didinimas pagal amžiaus grupes nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė Rekomenduojamos dozės vaikų populiacijos pacientams (nuo 2 iki < 18 metų)

Paciento amžius (metais)	Pradinė dozė	Dozės didinimas
Nuo 2 iki < 6	50 mg kartą per parą	Netaikoma
Nuo 6 iki < 18	50 mg kartą per parą	125 mg kartą per parą

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją galima suvartoti iškart po valgio per 9 valandas nuo to laiko, kai vaistinis preparatas įprastai vartojamas. Jeigu praėjo daugiau kaip 9 valandos, tos dienos dozę reikia praleisti. Kitą dieną dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Vėmimo atveju

Jeigu po dozės vartojimo pacientui pasireiškia vėmimas, tą dieną papildomos dozės pacientui vartoti negalima, o vaistinio preparato vartojimas turi būti atnaujinamas kitą dieną įprastu laiku.

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV), gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti jo dozę ir (arba) visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.

Vijoje dozės mažinimo suaugusiems pacientams ir vaikams rekomendacijos pasireiškus NRV nurodytos 2 lentelėje.

2 lentelė Vijoje dozės mažinimo suaugusiems pacientams ir vaikams rekomendacijos pasireiškus NRV

Veiksmas	Vijoje dozė prieš pradėdant dozę mažinti	Sumažinta Vijoje dozė
Suaugusiems pacientams		
Pirmasis dozės mažinimas	250 mg kartą per parą	125 mg kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	125 mg kartą per parą	50 mg kartą per parą
Vaikų populiacijos pacientams		
Dozės mažinimas	125 mg kartą per parą	50 mg kartą per parą
	50 mg kartą per parą	Netaikoma

Vijoje vartojimą reikia nutraukti, jeigu suaugę pacientai arba vaikai netoleruoja 50 mg paros dozės.

3-6 lentelėse pateikiamos apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, jo dozės mažinimo arba gydymo Vijoje nutraukimo visam laikui rekomendacijos, siekiant suvaldyti konkrečias NRV. Klinikiniu gydančio gydytojo sprendimu, įskaitant reikalingų laboratorinių tyrimų rodmenų vertinimą, kiekvienam pacientui atskirai turi būti sudarytas NRV valdymo planas, atsižvelgiant į individualų naudos ir rizikos santykio įvertinimą.

Hiperglikemija

Visada reikia apsvarstyti paciento nukreipimo sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai galimybę; tokio specialisto konsultacija rekomenduojama pacientams, kuriems nustatytas prediabetas arba kuriems gliukozės koncentracija nevalgius (GKN) yra > 250 mg/dl arba $13,9$ mmol/l, kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai.

Diabetu sergančius pacientus visada reikia nukreipti diabetologo arba sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai.

3 lentelė Dozės keitimas ir hiperglikemijos valdymas

GKN reikšmės¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
Dozės keitimas ir valdymas turi būti pagrįstas tik GKN (plazmoje / kraujyje) reikšmėmis.	
1-ojo laipsnio $> \text{VNR}^*-160$ mg/dl arba $> \text{VNR}-8,9$ mmol/l	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² .
2-ojo laipsnio $> 160-250$ mg/dl arba $> 8,9-13,9$ mmol/l	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² . Suaugusiems pacientams: - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną skiriant tinkamą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto^{2,3}, sumažinti Vijoje dozę viena pakopa ir laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų. Vaikų populiacijos pacientams: - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną skiriant tinkamą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto^{2,3}, laikinai nutraukti Vijoje skyrimą, kol būklė nepagerės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 50 mg dozę ir laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų.

3-iojo laipsnio > 250-500 mg/dl arba > 13,9-27,8 mmol/l	Laikinais nutraukti Vijoje skyrimą. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais² bei apsvarstyti papildomo vaistinio preparato nuo diabeto, pavyzdžiui, insulino³ skyrimą 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks, kai kliniškai reikalinga. Paskirti intraveninių skysčių ir apsvarstyti tinkamą gydymą (pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę). Suaugusiems pacientams: - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 1 pakopą mažesnę dozę; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną po tinkamo gydymo nuo diabeto paskyrimo^{2,3}, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje. Vaikų populiacijos pacientams: - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 50 mg dozę; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties, kad būtų įvertinta, ar gydymą Vijoje reikia atnaujinti ar nutraukti visam laikui; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną po tinkamo gydymo nuo diabeto paskyrimo^{2,3}, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - jeigu kartotinai nustatoma ≥ 3-iojo laipsnio hiperglikemija, reikia apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
4-ojo laipsnio > 500 mg/dl arba > 27,8 mmol/l	Laikinais nutraukti Vijoje skyrimą. Pradėti skirti tinkamų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais^{2,3} (paskirti intraveninių skysčių ir apsvarstyti tinkamą gydymą [pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę]), pakartotinai įvertinti GKN rodmenį per 24 valandas ar kai kliniškai reikalinga: - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 500 mg/dl arba $\leq 27,8$ mmol/l, reikia laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų, kai glikemija yra 3-iojo laipsnio; - jeigu pakartotinai nustatomas GKN rodmuo yra > 500 mg/dl arba $> 27,8$ mmol/l, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
*VNR – viršutinė normos riba. ¹ Gliukozės kiekio nevalgius (GKN) reikšmė atspindi hiperglikemijos sunkumo laipsnius pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]). ² Reikia pradėti skirti tinkamus vaistinius preparatus nuo diabeto, tokius kaip metforminas ≥ 10 metų pacientams arba SGLT2 inhibitoriai ar insulinių jautrinantys vaistiniai preparatai (pavyzdžiui, tiazolidinedionai arba dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriai) suaugusiems pacientams, ir vadovautis atitinkamomis jų dozavimo bei dozės titravimo rekomendacijomis, pateikiamomis vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose, kartu su vietinėmis diabeto gydymo gairėmis. ³ Kaip buvo rekomenduota vaistinio preparato tiekimo vilties programos metu, insulino galima skirti 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks. Tačiau daugeliu alpelisibo vartojimo sukeltos hiperglikemijos atvejų to gali neprireikti, kadangi alpelisibo pusinės eliminacijos laikas yra trumpas ir tikėtina, jog gliukozės koncentracija normalizuosis laikinai nutraukus Vijoje vartojimą.	

Išbėrimas

Pradedant gydymą Vijoice galima apsvarstyti profilaktinio geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų vartojimo galimybę. Be to, antihistamininių vaistinių preparatų rekomenduojama skirti gydant išbėrimo simptomus.

Pasireiškus pirmiesiems išbėrimo požymiams, reikia pradėti skirti gydymą vietiniais kortikosteroidais, o sisteminių kortikosteroidų skyrimo galimybę reikėtų svarstyti pasireiškus vidutinio sunkumo ar sunkiam išbėrimui. Atsižvelgiant į išbėrimo sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vijoice vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 4 lentelėje. Jeigu nustatoma sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR) diagnozė, gydymą Vijoice reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

4 lentelė Dozės keitimas ir išbėrimo valdymas

Sunkumo laipsnis¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams²
Visi laipsniai	Visada reikėtų apsvarstyti dermatologo konsultacijos poreikį.
1-ojo laipsnio (< 10 % KPP* su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Vijoice dozės koreguoti nereikia. Pradėti gydymą vietiniu kortikosteroidu. Simptominiam gydymui svarstyti papildomai paskirti geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų. Jei aktyvus išbėrimas nepagerėja per 28 dienas po paskirto gydymo, papildomai skirkite nedidelę sisteminių kortikosteroidų dozę.
2-ojo laipsnio (10-30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Vijoice dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti vietinių kortikosteroidų ir geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Apsvarstyti gydymo nedidele sisteminių kortikosteroidų doze poreikį. Jei per 10 dienų išbėrimas susilpnėja iki ≤ 1-ojo laipsnio, sisteminių kortikosteroidų vartojimą galima nutraukti.
3-iojo laipsnio (pvz., sunkus išbėrimas, nereaguojantis į gydymą) (> 30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Laikinais nutraukti Vijoice skyrimą ir pradėti skirti vietinių ar sisteminių kortikosteroidų ir geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Suaugusiems pacientams: • išbėrimo simptomams susilpnėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vijoice skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams: • išbėrimo simptomams susilpnėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vijoice skiriant 50 mg dozę kartu tęsiant geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų vartojimą, arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoice; • visam laikui nutraukti gydymą Vijoice, jeigu: ○ antihistamininių vaistinių preparatų jau buvo vartojama išbėrimo atsiradimo metu ir jų dozės negalima didinti, ○ kartotinais pasireiškia ≥ 3-iojo laipsnio išbėrimas.

4-ojo laipsnio (pvz., sunkus pūslinis, pūslėlinis arba eksfoliacinis odos išbėrimas) (bet kokia procentinė KPP dalis, kai kartu pasireiškia išplitusi superinfekcija, kai reikia skirti intraveninių antibiotikų; pavojų gyvybei lemiančios pasekmės)	Visam laikui nutraukti gydymą Vijoice.
*KPP – kūno paviršiaus plotas. ¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Antihistamininiai vaistiniai preparatai, jau skiriami prieš išbėrimo atsiradimo pradžią, gali sumažinti išbėrimo pasireiškimo dažnį ir sunkumą.	

Viduriavimas arba kolitas

Vaikų populiacijos pacientams reikia apsvarstyti konsultacijos su gydytoju, turinčio virškinimo trakto sutrikimų gydymo patirties, poreikį.

5 lentelė Dozės keitimas ir viduriavimo arba kolito valdymas

Sunkumo laipsnis¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
1-ojo laipsnio	Vijoice dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga.
2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti Vijoice skyrimą, kol būklė pagerės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Vijoice vartojimą, skiriant tokią pat dozę. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Suaugusiems pacientams²: - atsinaujinus $\geq$ 2-ojo laipsnio simptomams, laikina nutraukti Vijoice skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoice, skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams²: - atsinaujinus $\geq$ 2-ojo laipsnio simptomams, laikina nutraukti Vijoice skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoice, skiriant 50 mg dozę.
3-ojo laipsnio	Laikina nutraukti Vijoice skyrimą, kol būklė pagerės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Suaugusiems pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vijoice, skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vijoice skiriant 50 mg dozę, arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoice; - kartotinai pasireiškus $\geq$ 3-ojo laipsnio simptomams, apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoice.
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Vijoice ³ .
¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Pasireiškus 2-ojo ir 3-ojo laipsnių kolitui, apsvarstyti dėl papildomo gydymo, pvz. steroidais. ³ Pasireiškus 3-ojo ir 4-ojo laipsnių viduriavimui, pacientams reikia skirti priemonių pagal vietines gydymo gaires, įskaitant elektrolitų pusiausvyros stebėseną, vaistinių preparatų nuo pykinimo ir viduriavimo skyrimą ir (arba) skysčių atstatymą bei elektrolitų papildus, kaip kliniškai reikalinga.	

6 lentelė Dozės keitimas ir kitokio toksinio poveikio (išskyrus hiperglikemiją, išbėrimą bei viduriavimą arba kolitą) valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
1-ojo arba 2-ojo laipsnių	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga ^{2,3,4,5} .
3-iojo laipsnio	Laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Suaugusiems pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vijoje, skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams^{4,5}: - simptomams palengvėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę, arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - kartotinai pasireiškus ≥ 3-iojo laipsnio NRV, apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - apsvarstyti konsultacijos su gydytoju specialistu, turinčio specifinės patirties atitinkamos NRV valdyme, poreikį.
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Pasireiškus 2-ojo laipsnio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimui suaugusiems pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol reiškinys nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Jeigu būklė palengvėja per ≤ 14 dienų, tuomet atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę. Jeigu būklė palengvėja po > 14 dienų, atnaujinti gydymą Vijoje skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. ³ Pasireiškus 2-ojo arba 3-iojo laipsnių pankreatitui suaugusiems pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Dozę leidžiama sumažinti tik vieną kartą. Jeigu šis toksinis poveikis atsinaujina, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje. ⁴ Pasireiškus 2-ojo laipsnio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimui vaikų populiacijos pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol reiškinys nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Jeigu būklė palengvėja per ≤ 14 dienų, tuomet atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę. Jeigu būklė palengvėja po > 14 dienų, atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg doze (pacientams, vartojantiems 125 mg arba 50 mg dozes). ⁵ Pasireiškus 2-ojo arba 3-iojo laipsnių pankreatitui vaikų populiacijos pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę. Jeigu šis toksinis poveikis atsinaujina, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.	

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Kadangi klinikinių duomenų šiai pacientų grupei nėra, vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis tyrimo, kuriame dalyvavo suaugę tiriamieji asmenys su normalia arba sutrikusia kepenų funkcija, duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A, B arba C klasių pagal *Child-Pugh*), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos farmakokinetikos (FK) duomenų analize, pacientams, kuriems yra nesunkus (eGFR nuo 60 iki < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr nuo 60 iki < 90 ml/min) ar vidutinio sunkumo (eGFR nuo 30 iki < 60 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, kadangi neturima alpelisibo vartojimo patirties šioje populiacijoje.

Vaikų populiacija

Vijoje saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vijoje skirtas vartoti per burną. Vaistinio preparato reikia vartoti iškart po valgio, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku (žr. 5.2 skyrių).

Tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti ar dalyti) arba jas galima skirti geriamosios suspensijos pavidalu tiems pacientams, kurie negali nuryti tablečių (žr. 6.6 skyrių).

Negalima vartoti Vijoje tablečių, jeigu atidarius lizdinę plokštelę jos yra sulaužytos, suskilusios ar kitaip pažeistos.

Pacientams, kuriems sutrikęs rijimas, Vijoje galima skirti per maitinimo zondą. Iš plėvele dengtų tablečių reikia paruošti geriamąją suspensiją ir ją skirti per 5–12 Fr skersmens silikoninį ar poliuretaninį nazogastrinį zondą arba per 12–24 Fr skersmens silikoninį skrandžio zondą (žr. 6.6 skyrių).

Alternatyvi farmacinė forma

Vijoje taip pat tiekiamas 50 mg granuliu paketėlyje pavidalu. Vijoje granules galima vartoti tik norint pasiekti 50 mg dozę; negalima vartoti kelių granuliu paketėlių arba dalies paketėlio turinio. Žiūrėkite Vijoje 50 mg granuliu paketėlyje preparato charakteristikų santrauką.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)

Vijoje vartojusiems pacientams nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksines reakcijas, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą), kurios pasireiškė šiais simptomais (tačiau neapsiribojant tik jais) – dusuliu, karščio pylimu, išbėrimu, karščiavimu ar tachikardija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, gydymą Vijoje reikia visam laikui nutraukti ir daugiau niekada neatnaujinti. Pacientams nedelsiant reikia paskirti atitinkamą gydymą.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą (SJS), daugiaformę eritemą (DE), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), o tokių reakcijų gali pasireikšti ir Vijoje gydytiems pacientams.

Gydymo negalima pradėti skirti pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę SNOR.

Pacientams reikia nurodyti galimus SNOR požymius ir simptomus (pvz., prasidedančius karščiavimu, į gripą panašius simptomus, gleivinių pažaidas arba progresuojantį odos išbėrimą). Jeigu pasireiškia SNOR požymių ar simptomų, Vijoje vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol bus nustatyta šių reakcijų etiologija. Rekomenduojama pacientą nukreipti dermatologo konsultacijai.

Jeigu patvirtinama SNOR diagnozė, gydymą Vijoje reikia visam laikui nutraukti. Pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę SNOR, negalima vėl pradėti skirti gydymo Vijoje. Jeigu SNOR diagnozė nepasitvirtina, gali reikėti keisti Vijoje dozavimą, paskirti gydymą vietiniais ar sisteminio poveikio kortikosteroidais arba geriamaisiais antihistamininiais vaistiniais preparatais, kaip nurodyta 4 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Vijoje vartojusiems pacientams nustatyta sunkios hiperglikemijos, kai kuriais atvejais susijusios su hiperglikeminiu hiperosmoliniu neketoacidoziniu sindromu (angl. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams buvo nustatyta mirtį lėmusių ketoacidozės atvejų.

Nustatyta, kad hiperglikemijos pasireiškimo rizikos veiksniais alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams yra pradinė diabeto ir prediabeto būklės, pradinis KMI ≥ 30 ir pradinis amžius ≥ 75 metai.

Kadangi hiperglikemija gali pasireikšti gana greitai po gydymo pradžios, pacientams rekomenduojama patiems dažnai tirti gliukozės koncentraciją per pirmąsias 4 savaites, o ypač per pirmąsias 2 savaites nuo gydymo pradžios, kaip kliniškai reikalinga. Rekomenduojamas specifinis GKN rodmenų tyrimų planas nurodytas 7 lentelėje.

Visiems pacientams reikia nurodyti keisti gyvenimo būdą, kad sumažėtų hiperglikemija (pvz., laikytis dietos ir užsiimti fizine veikla).

7 lentelė GKN rodmenų tyrimų planas

	Rekomenduojamas GKN* ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas visiems Vijoje vartojantiems pacientams	Rekomenduojamas GKN ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas Vijoje vartojantiems pacientams, kuriems nustatytas diabetas ar prediabetas arba kurių KMI ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai
Atrankos laikotarpiu, prieš pradedant skirti gydymą Vijoje	Ištirti GKN ir HbA1c rodmenis bei optimizuoti paciento gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 3 lentelę).	
Pradėjus skirti gydymą Vijoje	Reguliariai tirti arba patiems pacientams tirtis GKN bent kartą per savaitę per pirmąsias 2 savaites, tuomet bent kartą per 4 savaites, ir kai kliniškai reikalinga, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus ¹ .	Reguliariai tirti arba patiems pacientams tirtis GKN dažniau bent dvi savaites. Vėliau GKN rodmenį tirti tokiu dažniu, kad būtų užtikrintas hiperglikemijos valdymas, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus ¹ .
	HbA1c rodmenį reikia nustatyti kas 3 mėnesius, kai kliniškai reikalinga.	
Jeigu hiperglikemija pasireiškia pradėjus skirti gydymą Vijoje	Reguliariai tirti GKN rodmenį, atsižvelgiant į vietinės gydymo rekomendacijas ir bent iki tada, kai GKN rodmuo sumažėja iki normalių reikšmių.	
	Vartojant vaistinių preparatų nuo diabeto, pacientams reikia toliau tirti GKN rodmenį bent kartą per savaitę 8 savaites, o vėliau kartą kas 2 savaites, taip pat GKN rodmenį reikia tirti atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, pateiktus nurodymus.	

*GKN: gliukozės kiekis nevalgius

¹ Visi gliukozės koncentracijos tyrimai turi būti atlikti gydytojo nuožiūra, jei kliniškai reikalinga.

Pacientams reikia nurodyti galimus hiperglikemijos požymius ir simptomus (pvz., pernelyg stiprų troškulį, dažnesnį nei įprastai šlapinimąsi ir išskiriamą didesnę šlapimo kiekį nei įprastai, padidėjusį apetitą mažėjant kūno svoriui).

Vijoje saugumas pacientams, sergantiems 1-ojo tipo diabetu arba nekontroliuojamu 2-ojo tipo diabetu, neištirtas. Pacientams, kuriems anksčiau diagnozuotas cukrinis diabetas, gali reikėti skirti intensyvesnį gydymą nuo diabeto ir jų būklę atidžiai stebėti.

Atsižvelgiant į hiperglikemijos sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vijoje vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pneumonitas

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams nustatyta pneumonito atvejų, įskaitant sunkius pneumonito ar ūminės intersticinės plaučių ligos atvejus, o toks poveikis gali pasireikšti ir Vioice gydytiems pacientams. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti gydytojui apie visus pasireiškusius naujus ar pasunkėjusius ankstesnius kvėpavimo sutrikimų simptomus. Pacientams, kuriems pasireiškia naujų ar pasunkėjusių kvėpavimo sutrikimų simptomų, arba kai įtariama, jog pacientui išsivystė pneumonitas, Vioice vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, o paciento būklę iširti dėl galimos pneumonito diagnozės. Ne infekcinės kilmės pneumonito diagnozės galimybę reikia apsvarstyti pacientams, kuriems pasireiškia nespecifinių kvėpavimo sutrikimų požymių ir simptomų, tokių kaip hipoksija, kosulys, dusulys arba atlikus radiologinį tyrimą aptinkami intersticiniai infiltratai, bei tiems pacientams, kuriems atlikus reikiamus tyrimus buvo atvestos infekcinės, navikinės ir kitos priežastys. Visiems pacientams, kuriems patvirtinama pneumonito diagnozė, gydymą Vioice reikia visam laikui nutraukti.

Viduriavimas arba kolitas

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams nustatyta sunkaus viduriavimo atvejų ir jo klinikinių pasekmių, tokių kaip dehidratacija ir ūminė inkstų pažeida, bei kolito atvejų, o toks poveikis gali pasireikšti ir Vioice gydytiems pacientams.

Reikia stebėti pacientus dėl viduriavimo ir kitų kolito simptomų, tokių kaip pilvo skausmas ir gleivės ar kraujas išmatose. Atsižvelgiant į viduriavimo ar kolito sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vioice vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 5 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad tais atvejais, jeigu Vioice vartojimo metu pasireikštų viduriavimas ar kitų kolito simptomų, jie pradėtų vartoti vaistinių preparatų nuo viduriavimo, pradėtų gerti daugiau skysčių ir praneštų apie tai gydytojui. Kolito atvejais pacientams gali prireikti papildomo gydymo, pvz., žarnyne veikiančiais ir (arba) sisteminio poveikio steroidais.

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo alpelisibu metu ir dar bent 1 savaitę po alpelisibo vartojimo nutraukimo. Šiuo metu nežinoma, ar alpelisibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų efektyvumą, todėl moterys, vartojančios hormonines kontracepcijos priemones, turi taip pat naudoti barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai vyrai, kurie turi lytinių santykių su nėščiomis, galimai pastojusiomis arba pastoti galinčiomis partnerėmis, lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi alpelisibu metu ir dar bent 1 savaitę po alpelisibo vartojimo nutraukimo (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Ilgalaikis Vioice poveikis PROS sergančių vaikų nuo 2 iki < 18 metų augimui ir vystymuisi nežinomas.

Natris

Kiekvienoje šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) inhibitoriai

Alpelisibas *in vitro* yra BCRP substratas. BCRP dalyvauja alpelisibo šalinimo su tulžimi ir sekrecijos žarnyne procesuose, todėl BCRP slopinimas kepenyse ir žarnyne eliminacijos procesų metu gali lemti padidėjusią sisteminę alpelisibo ekspoziciją. Todėl rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti dėl toksinio poveikio pasireiškimo, kai alpelisibo skiriama kartu su BCRP inhibitoriais (pvz., ciklosporinu).

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Paskyrus H₂ receptorių blokatoriaus ranitidino kartu su vienkartinę 300 mg geriamojo alpelisibo doze (kuri rekomenduojama onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams), nedaug sumažėjo biologinis alpelisibo prieinamumas ir sumažėjo bendroji alpelisibo ekspozicija. Vaistinio preparato skiriant kartu su ranitidinu ir nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu, AUC_{inf} rodmuo sumažėjo vidutiniškai 21 %, o C_{max} rodmuo – 36 %. Šių vaistinių preparatų skiriant nevalgius, ranitidino poveikis buvo didesnis, kai 30 % sumažėjo AUC_{inf} rodmuo ir 51 % sumažėjo C_{max} rodmuo, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius ir kartu neskiriant ranitidino. Populiacijos FK duomenų analizė neparodė reikšmingos kartu vartojamų skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, įskaitant protonų siurblio inhibitorių, H₂ receptorių blokatorių ir antacidinių vaistinių preparatų, įtakos alpelisibo farmakokinetikai. Todėl alpelisibo galima skirti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais, jeigu alpelisibo vartojama iškart po valgio (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Vieną kartą per parą vartojant 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) 7 dienas, o vėliau 8-ąją dieną kartu paskyrus vienkartinę 300 mg alpelisibo dozę per burną, sveikų suaugusiųjų (N = 25) organizme alpelisibo C_{max} ir AUC rodmuo sumažėjo atitinkamai 38 % ir 57 %. Paskyrus 600 mg rifampicino dozę vieną kartą per parą 15 dienų kartu su 300 mg alpelisibo doze vieną kartą per parą nuo 8 iki 15 dienos, alpelisibo C_{max} pusiausvyrinė koncentracija sumažėjo 59 %, o AUC – 74 %.

Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, sumažėja alpelisibo AUC rodmuo, o tai gali sumažinti alpelisibo veiksmingumą. Reikia vengti alpelisibo skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., apalutamidu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu, rifampicinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais) ir reikėtų apsvarstyti galimybę skirti kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris neindukuotų CYP3A4 arba indukcija būtų minimali.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti alpelisibo vartojimas

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Dozės nereikia koreguoti, kai alpelisibo skiriama kartu su CYP3A4 substratais (pvz., everolimuzu, midazolamu), CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu), CYP2C9 substratais (pvz., varfarinu) arba CYP2C19 substratais (pvz., omeprazolu). Nebuvo pastebėta reikšmingų CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono) ekspozicijos pokyčių, kai jų buvo skiriama kartu su alpelisibu, tačiau dėl ribotų duomenų rezultatus reikia vertinti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, alpelisibo paskyrus kartu su jautriu CYP3A4 substratu everolimuzu, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų FK sąveikų tarp alpelisibo ir CYP3A4 substratų (AUC rodmuo sumažėjo 11,2 %). Nebuvo pastebėta everolimuzo ekspozicijos pokyčių, kai buvo skiriamos nuo 250 mg iki 300 mg alpelisibo dozės.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su alpelisibu, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas, tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Medžiagos, kurios yra nešiklių substratai

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad alpelisibas (ir [arba] jo metabolitas BZG791) gali slopinti vaistinių preparatų nešiklių OAT3 ir žarnyno BCRP bei P-gp poveikį. Alpelisibo reikia atsargiai skirti kartu su jautriais šių nešiklių substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, kadangi alpelisibo vartojimas gali didinti šių substratų sisteminę ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų, kurių metu būtų vertinama vaistinių preparatų sąveika tarp alpelisibo ir hormoninių kontraceptikų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems sveikiems savanoriams ir vėžiu sergantiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 1 savaitę po gydymo nutraukimo. Šiuo metu nežinoma, ar alpelisibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų efektyvumą, todėl moterys, vartojančios hormonines kontracepcijos priemones, turi taip pat naudoti barjerinį metodą.

Pacientai vyrai, kurie turi lytinių santykių su nėščiomis, galimai pastojusiomis arba pastoti galinčiomis partnerėmis, lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi Vijoice metu ir dar bent 1 savaitę po vartojimo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie alpelisibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tačiau alpelisibo veikimo mechanizmas rodo įgimtų apsigimimų riziką. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vijoice negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti alpelisibu.

Prieš pradėdant skirti gydymą Vijoice vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo testus ir sužinoti jų rezultatus.

Žindymas

Nežinoma, ar alpelisibo išsiskiria į gydytų moterų pieną.

Kadangi gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, moterims nerekomenduojama žindyti gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Vijoice dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie alpelisibo poveikį vaisingumui nėra. Remiantis su gyvūnais atliktų kartotinių dozių toksiškumo ir vaisingumo tyrimų duomenimis, alpelisibas gali pažeisti vyrų ir vaisingo amžiaus moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vijoje gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Suaugusiems pacientams, onkologinėje praktikoje gydytiems apelisibu, pasireiškė nuovargis ir neryškus matymas; šie simptomai taip pat gali pasireikšti pacientams, vartojantiems Vijoje. Pacientams reikia nurodyti, kad atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus tais atvejais, kai gydymosi metu jiems pasireiškia nuovargis ar neryškus matymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) suaugusiems pacientams, įtrauktiems į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus, buvo hiperglikemija (27,8 %), viduriavimas (27,8 %), galvos skausmas (22,2 %), stomatitas (16,7 %), alopecija (16,7 %), dermatitas (16,7 %), odos sausmė (16,7 %) ir pykinimas (11,1 %). 3-4-ojo laipsnių NRV buvo sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje (11,1 %), dehidratacija (5,6 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (5,6 %) ir padidėjusi gliukozės koncentracija (5,6 %). Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo dehidratacija (5,6 %) ir hiperglikemija (5,6 %). Dėl pasireiškusios NRV alopecijos (visų sunkumo laipsnių) prireikė sumažinti vaistinio preparato dozę (5,6 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (5,6 %), pykinimas (5,6 %), gleivinių sausumas (5,6 %) ir galvos skausmas (5,6 %).

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) vaikų populiacijos pacientams, įtrauktiems į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus, buvo stomatitas (23,1 %) ir viduriavimas (12,8 %). Nebuvo nustatyta nė vienos 3-4-ojo laipsnių NRV. Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo vėmimas (2,6 %) ir dehidratacija (2,6 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (2,6 %) ir dehidratacija (2,6 %).

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) vaikų populiacijos pacientams, įtrauktiems į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą, buvo pilvo skausmas (33,7 %), galvos skausmas (30,3 %), viduriavimas (28,1 %) ir vėmimas (24,7 %). 3-4-ojo laipsnių NRV buvo padidėjęs lipazės aktyvumas (3,4 %), sumažėjęs apetitas (1,1 %) ir viduriavimas (1,1 %). Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo viduriavimas (1,1 %), galvos skausmas (1,1 %) ir išbėrimas (1,1 %). Dėl pasireiškusios NRV laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą prireikė 9,0 % pacientų; dažniausiai pasireiškusios NRV, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (2,2 %), išbėrimas (2,2 %) ir viduriavimas (2,2 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo alopecija (2,2 %) ir sumažėjęs apetitas (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pagrįstas retrospektyvinių medicininių dokumentų peržiūros tyrimų, atliktų su 18 suaugusiais pacientais ir 39 vaikais, kurie buvo gydomi apelisibu vilties programų metu, jiems skiriant pradinę 250 mg dozę suaugusiems ir 50 mg dozę vaikams, duomenimis. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 42 mėnesiai (intervalas: 3,4–74,8 mėnesio). Nepageidaujamų reakcijų sąrašas taip pat pagrįstas II fazės intervencinio klinikinio tyrimo su 89 vaikų populiacijos pacientais duomenimis (įskaitant 82 pacientus nuo 6 iki < 18 metų ir 7 pacientus nuo 2 iki < 6 metų), kai jiems buvo skiriama pradinė 50 mg apelisibo dozė, o ekspozicijos trukmės mediana buvo maždaug 30 mėnesių. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV pateiktos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos NRV atitinkama dažnio kategorija apibūdinama taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

8 lentelė Vijoje vartojusiems pacientams nustatytos NRV

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą	EPIK-P1 ir EPIK-P3* retrospektyvinio laikotarpio apibendrinti duomenys		EPIK-P2 ¹	Didžiausia dažnio kategorija suaugusiems pacientams ir vaikams
	Suaugę pacientai N = 18	Vaikai N = 39	Vaikai N = 89	
	Visų laipsnių n (%)	Visų laipsnių n (%)	Visų laipsnių n (%)	
Imuninės sistemos sutrikimai				
Padidėjęs jautrumas [#]	-	-	-	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hiperglikemija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Labai dažnas
Dehidratacija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Labai dažnas
Vėmimas	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Labai dažnas
Stomatitas	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Labai dažnas
Pykinimas	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Labai dažnas
Pilvo skausmas	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas ³	-	-	10 (11,2)	Labai dažnas
Dermatitas ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Labai dažnas
Odos sausmė	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Labai dažnas
Alopecija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Labai dažnas
Aknė ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Dažnas
Niežulys	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Gleivinių sausumas ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Dažnas

Tyrimai⁷				
Sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Labai dažnas
Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Labai dažnas
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Labai dažnas
Padidėjusi glikozilinto hemoglobino koncentracija ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Labai dažnas
Padidėjusi gliukozės koncentracija	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Labai dažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Labai dažnas
Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 4.03.				
¹ EPIK-P2 duomenys apima gydymo alpelisibu laikotarpį, įskaitant vaikų populiacijos pacientus, kuriems buvo skirta bent viena alpelisibo dozė, įskaitant ir pacientus, kuriems po 16 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo laikotarpio vietoje placebo buvo paskirta alpelisibo.				
² Hiperglikemija: įskaitant hiperglikemiją, padidėjusią glikozilinto hemoglobino koncentraciją ir padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje.				
³ Išbėrimas: įskaitant išbėrimą, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą ir papulinį išbėrimą. Išbėrimas nustatytas 13,8 % suaugusių pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze EPIK-P2 tyrimo metu.				
⁴ Dermatitas: įskaitant dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą ir egzemą.				
⁵ Aknė: įskaitant aknę ir į aknę panašų dermatitą.				
⁶ Gleivinių sausumas: įskaitant burnos sausumą bei išorinių lytinių organų ir makšties sausumą.				
⁷ Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimų dažnis rodo pacientų dalį, kuriems nustatytas prasčiausias laboratorinio tyrimo rodmuo po vaistinio preparato vartojimo pradžios.				
⁸ Šiam rodmeniui buvo naudotos koreguotosios kalcio reikšmės.				
⁹ Neturima laipsniavimo pagal CTCAE duomenų.				
¹⁰ Padidėjęs lipazės aktyvumas nustatytas 23,8 % suaugusių pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze EPIK-P2 tyrimo metu.				
* Keturiasdešimt pacientų, dalyvavusių EPIK-P3 tyrime, buvo tęsiamas gydymas alpelisibu prospektyvinio laikotarpio metu. Papildomi saugumo savybių duomenys, gauti atlikus 3 metų trukmės EPIK-P3 tyrimo prospektyvinio laikotarpio analizę, kai papildomos ekspozicijos trukmės mediana buvo 39,1 mėnesio (intervalas: 17–42 mėnesiai), neparodė papildomų NRV ar kliniškai reikšmingų laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių.				
# Atsižvelgta į nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, nustatytas ir ne EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 saugumo duomenų populiacijoje. Dažnio kategorija apskaičiuota iš EPIK-P2 tyrimo duomenų, remiantis 2009 m. PCS gairių 4.8 skyriumi „Nepageidaujamos reakcijos iš spontaninių pranešimų“.				

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos virškinimo trakto sutrikimus lemiančios reakcijos

Pacientams, kurie buvo įtraukti į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus ir kuriems pasireiškė bent vienas viduriavimo atvejis (10/57), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio viduriavimo pasireiškimo pradžios mediana suaugusiems pacientams ir vaikams buvo atitinkamai 61,3 savaitės (intervalas: 3,3–123,1 savaitės) bei 12,4 savaitės (intervalas: 2,4–133,4 savaitės). 2-ojo laipsnio (didžiausio laipsnio) viduriavimo atvejų nustatyta 2,6 % vaikų populiacijos pacientų. Vaistinių preparatų nuo viduriavimo, siekiant suvaldyti simptomus, buvo paskirta 11,1 % suaugusių pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacijos pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir kuriems pasireiškė bent vienas viduriavimo atvejis (25/89), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio viduriavimo pasireiškimo pradžios mediana buvo 14,1 savaitės (intervalas: 0,1–71,1 savaitės). 2-ojo laipsnio ir 3-iojo laipsnio viduriavimo atvejų nustatyta atitinkamai 3,4 % ir 1,1 % pacientų. Didžiausias sunkumo laipsnis buvo 3-iasis laipsnis. Vaistinių preparatų nuo viduriavimo, siekiant suvaldyti simptomus, buvo paskirta 13,5 % vaikų (žr. 4.2 skyrių).

Alopecija

Suaugusiems pacientams, kurie buvo įtraukti į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus ir kuriems pasireiškė bent vienas alopecijos atvejis (3/18), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio alopecijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 31,6 savaitės (intervalas: 13,0–34,0 savaitės). Suaugusiems pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze alopecija pasireiškė 36,3 % pacientų.

Vaikų populiacijos pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir kuriems pasireiškė bent vienas alopecijos atvejis (11/89), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio alopecijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 40,4 savaitės (intervalas: 3,6–110,6 savaitės).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Su vaistinio preparato perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams, atitiko žinomas alpelisibo saugumo savybes ir pasireiškė kaip hiperglikemija, pykinimas, astenija bei išbėrimas.

Valdymas

Visais perdozavimo atvejais prireikus reikia paskirti bendrųjų simptominio ir palaikomojo gydymo priemonių. Vijoje priešnuodis nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriai, ATC kodas – L01EM03.

Veikimo mechanizmas

Alpelisibas yra α -specifinis I klasės fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K α) inhibitorius. *In vitro* ir *in vivo* modeliuose nustatyta, kad aktyvinančios mutacijos gene, kuris koduoja katalizuojantį PI3K α -subvienetą (PIK3CA), lemia PI3K α ir AKT signalų perdavimo mechanizmo suaktyvinimą, ląstelių transformaciją bei navikų atsiradimą.

Nustatyta, kad somatinės aktyvinančios PIK3CA geno mutacijos, lemiančios mozaikinį genotipą, skatina audinių išvešėjimo ir apsigimimų spektro sutrikimus, kuriuos sudaro plati klinikiniais požymiais atpažįstamų sutrikimų grupė, žinoma kaip PROS.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

EPIK-P1

Vijoje poveikis buvo įvertintas atlikus retrospektyvinį medicininių dokumentų peržiūros tyrimą 57 pacientams, kurie buvo 2 metų amžiaus ir vyresni, sirgo PROS bei kuriems Vijoje buvo skirtas vilties programų metu. Analizuoti pacientai, kuriems nustatytas klinikinis PROS pasireiškimas, kuris, gydančio gydytojo vertinimu, buvo sunkus ar pavojingas gyvybei, kai buvo būtina skirti gydymą. Pacientams turėjo būti dokumentuota PIK3CA geno mutacija.

Į EPIK-P1 tyrimą buvo įtraukta 18 suaugusių pacientų, kuriems skirta rekomenduojama 250 mg Vijoje dozė. Į šį tyrimą taip pat buvo įtraukti 39 vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), iš kurių 35 pacientams buvo skirta rekomenduojama pradinė 50 mg Vijoje dozė. Šio tyrimo metu dvidešimt penkiems procentams (25,6 %) vaikų prireikė bent vieną kartą padidinti Vijoje dozę.

Įtraukimo į tyrimą metu pacientų amžiaus mediana buvo 14 metų (intervalas: 2–50 metų). 19,3 % pacientų buvo nuo 2 iki < 6 metų, 21,1 % buvo nuo 6 iki < 12 metų, 28,1 % buvo nuo 12 iki < 18 metų, o 31,6 % buvo $\geq$ 18 metų; 57,9 % buvo moteriškosios lyties. 93,0 % iš į šį tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatytas įgimtas audinių išvešėjimas, o 7,0 % nustatytas ankstyvoje vaikystėje prasidėjęs audinių išvešėjimas. Pacientams nustatytas heterogeninis PROS pasireiškimas, įskaitant įgimtą lipomatozinio audinių išvešėjimo, kraujagyslių malformacijų, epidermio apgamų ir skoliozės, skeleto ir stuburo anomalijų sindromą (angl. *congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome, CLOVES*; 73,7 %), megalencefalijos, kapiliarų malformacijos ir polimikrogirijos sindromą (angl. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP*; 14,0 %), Klippel-Trenaunay sindromą (KTS; 8,8 %), veidą infiltruojančią lipomatozę (angl. *facial infiltrating lipomatosis, FIL*; 5,3 %), megalencefalijos ir kapiliarų malformacijos sindromą (angl. *megalencephaly-capillary malformation, MCM*; 1,8 %) bei kitus audinių išvešėjimo pasireiškimus (3,5 %). Septyniems procentams (7,0 %) pacientų nustatytas gretutinis CLOVES ir MCAP pasireiškimas.

Vijoje ekspozicijos trukmės mediana buvo 18,1 mėnesio (intervalas: 3,4–49,9 mėnesio) visiems pacientams, 19,2 mėnesio (intervalas: 8–49,9 mėnesio) suaugusiems pacientams bei 18 mėnesių (intervalas: 3,4–41,8 mėnesio) vaikams. Septyniadesimt devyniems procentams (78,9 %) visų pacientų, 83,3 % suaugusių pacientų bei 76,9 % vaikų Vijoje buvo skiriamas ilgiau kaip 12 mėnesių.

Pagrindinė šio tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems po 24 savaičių buvo nustatytas radiologinis atsakas, įvertintas nepriklausomo centrinio radiologinių vaizdų peržiūros komiteto (angl. *independent central radiology review, ICRR*); šis atsakas buvo apibrėžiamas kaip pasiektas $\geq$ 20 % sumažėjęs suminis visų išmatuojamų tikslinių pažaidų (1–3 pažaidų) tūris, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, su sąlyga, jog nė viena atskira tikslinė pažaida nepadidėjo $\geq$ 20 % nuo pradinių reikšmių, nebuvo nustatyta nė tikslinių pažaidų progresavimo bei neatsirado naujų pažaidų.

Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo šios: atsako trukmė, apibrėžiama kaip laikas nuo pirmojo dokumentuoto atsako iki pirmojo dokumentuoto ligos progresavimo arba mirties dėl bet kurios priežasties datos.

Veiksmingumo rezultatai suaugusiems pacientams, vaikams ir visiems pacientams pateikti 9 lentelėje. Pirminė analizė buvo atlikta efektyvumo populiacijos pogrupyje (N = 37), kurį sudarė 32 pacientai, kuriems buvo žinomas atsakas po 24 savaičių (išsami atvejų analizė).

9 lentelė EPIK-P1 tyrimo veiksmingumo rezultatų santrauka

Veiksmingumo rodmenys	Suaugę pacientai	Vaikai	Visi pacientai
Pirminė analizė^{1,2}			
Pacientai, kuriems po 24 savaičių pasiektas atsakas, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % PI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Atsako trukmė (AT)			
Mediana mėnesiais (intervalas)	NP (2,8+; 29,7+)	NP (0,03+; 42,9+)	NP (0,03+; 42,9+)
% $\geq$ 6 mėnesiai	40	71	58
% $\geq$ 12 mėnesių	20	71	50
NP – nepasiekta			
+ – koreguoti stebėjimo duomenys			
¹ Tyrimo pradžioje 81 % pacientų nustatyta 1 tikslinė pažaida, 16 % nustatytos 2 tikslinės pažaidos, o 3 % nustatytos 3 tikslinės pažaidos.			
² Nustatyta ICRR komiteto.			

Dviem vaikams praėjus 24 savaitėms prirėkė atlikti chirurginę operaciją dėl klinikinio ligos progresavimo (nepatvirtinto radiologiniais tyrimais). Šio tyrimo metu nė vienam Vijoje vartojusiam pacientui nebuvo nustatyta naujų pažaidų. Tyrimo pabaigoje 91,2 % visų pacientų (88,9 % suaugusių pacientų ir 92,3 % vaikų) vis dar vartojo Vijoje.

EPIK-P3

EPIK-P3 yra II fazės, daugiacentris, atvirasis, intervencinis tyrimas (kai prieš tai buvo retrospektyvinis neintervencinis laikotarpis) su suaugusiais pacientais ir vaikais, kuriems nustatyta sunkių ar gyvybei pavojingų PROS komplikacijų bei kurie buvo gydyti Vijoice vilties programų metu, dalyvavo EPIK-P1 tyrime ir tęsė gydymą alpelisibu po EPIK-P1 tyrimo pabaigos. Tai buvo daugiausia saugumo tyrimas, į kurį, kaip antrinės vertinamosios baigtys, buvo įtraukti kai kurie efektyvumo rezultatai. Vijoice vartojimo trukmės mediana buvo 6,7 metų (diapazonas nuo: 0,4 iki 9,5).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vijoice tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis PROS gydymo indikacijai pagal pediatriinių tyrimų planą (PIP) P/0412/2022 patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginis patvirtinimas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Alpelisibo plėvele dengtų tablečių farmakokinetinės savybės buvo ištirtos 2 metų ir vyresniems pacientams, kurie sirgo PROS ir kuriems vaistinio preparato buvo skiriama per burną nuo 50 mg iki 250 mg paros dozėmis valgio metu.

Absorbcija

Alpelisibo skiriant per burną valgio metu, laiko iki didžiausiosios koncentracijos plazmoje susidarymo (T_{max}) mediana buvo 3,0 valandos. Maistas įtakoja alpelisibo absorbciją, kai skiriamos didelės dozės, todėl Vijoice reikia vartoti iškart po valgio kasdien maždaug tuo pačiu metu (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

Santykinis biologinis prieinamumas

Nebuvo įrodyta, kad susmulkinta plėvele dengta tabletė, skiriama geriamosios suspensijos vandenyje pavidalu, būtų biologiškai ekvivalentiška nepažeistai plėvele dengtai tabletei. Tačiau palyginamojo santykinio biologinio prieinamumo tyrimo duomenimis, skiriant onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojamą 300 mg dozę, susmulkintos suspensijos ekspozicija buvo panaši į nepažeistų tablečių ekspoziciją (C_{max} santykis 1,00; AUC santykis 0,96), o tai rodo kliniškai nereikšmingus ekspozicijos skirtumus.

Alpelisibo 50 mg plėvele dengtos tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos alpelisibo 50 mg granulėms, jų skiriant po nedaug riebalų turinčio nekaloringo maisto, o tai rodo, jog nėra kliniškai reikšmingo alpelisibo absorbcijos iš šių dviejų farmacinių formų greičio ir masto skirtumo, kai jų skiriama valgio metu.

Maisto įtaka

Alpelisibo absorbciją veikia gausiai vartojamas maistas. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 300 mg alpelisibo dozę per burną (kuri rekomenduojama onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams) buvo nustatyta, kad vartojant su labai riebiu kaloringu maistu AUC_{inf} rodmuo padidėjo 73 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 84 %, vartojant su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu AUC_{inf} rodmuo padidėjo 77 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 145 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius. Pavalgius išsiskiria tulžis bei didėja vaistinio preparato tirpumas virškinimo trakto tulžyje, nepriklausomai nuo maiste esančių riebalų ar kalorijų kiekio, ir tuo būtų galima paaiškinti maisto įtaką.

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos maisto įtakos alpelisibo farmakokinetinėms savybėms, kai buvo skiriama vienkartinė 50 mg alpelisibo dozė per burną granulių pavidalu kartu su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu, lyginant su rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius (žiūrėkite Vijoje 50 mg granulių paketyje preparato charakteristikų santrauką).

Pasiskirstymas

Alpelisibas vidutiniškai stipriai jungiasi prie plazmos baltymų, ir jo laisvoji frakcija sudaro 10,8 %, nepriklausomai nuo koncentracijos. Alpelisibas vienodai pasiskirsto tarp eritrocitų ir plazmos, o jo pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykio vidurkis *in vivo* yra 1,03. Kadangi alpelisibas yra žmogaus vaistinių preparatų šalinimo nešiklių substratas, nesitikima, kad vaistinis preparatas prasiskverbtų pro žmonių hematoencefalinį barjerą. Per burną vartojamo alpelisibo pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (V_{ss}/F) buvo apskaičiuotas modeliuojant populiacijos FK duomenis ir referentiniam PROS sergančiam pacientui (moteriškos lyties, su normalia inkstų funkcija, 61 kg svorio) yra apytiksliai 136 litrai.

Biotransformacija

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad svarbiausias metabolizmo mechanizmas yra hidrolizės metabolito BZG791 susidarymas vykstant cheminei ir fermentinei amido grupės hidrolizei; metabolizme dalyvauja CYP3A4 izofermentas tarpininkaujamas hidroksilinimo. Alpelisibo hidrolizė vyksta sistemiškai tiek dėl cheminio medžiagos irimo, tiek ir vykstant fermentinei hidrolizei dalyvaujant visuotinai ekspresuojamiems didelio pajėgumo fermentams (esterazėms, amidazėms, cholinesterazėms), neapsiribojant tik kepenimis. Dėl CYP3A4 poveikio susidarantys metabolitai ir gliukuronidai sudarė ~15 % suvartotos dozės kiekio; o BZG791 metabolitas sudarė ~40-45 % suvartotos dozės kiekio. Likusi vaistinio preparato dozės dalis, kuri buvo nustatyta kaip nepakitęs alpelisibas šlapime ir išmatose, buvo taip pat pašalinta nepakitusio arba neabsorbuoto alpelisibo pavidalu.

Eliminacija

Alpelisibo pusinės eliminacijos laikas buvo apskaičiuotas atlikus populiacijos FK duomenų modeliavimą, ir referentiniam PROS sergančiam pacientui (moteriškos lyties, su normalia inkstų funkcija, 61 kg svorio) jis yra 7,7 valandos.

Žmogaus masės-balanso tyrimo duomenimis, vaistinio preparato skiriant per burną alpelisibas ir jo metabolitai pirmiausia buvo rasti išmatose (81,0 %), kaip alpelisibas arba kaip BZG791 metabolitas. Šalinimas su šlapimu buvo nereikšmingas (13,5 %), o šiuo būdu buvo šalinamas ir nepakitęs alpelisibas (2 %). Paskyrus vienkartinę $[^{14}C]$ -žymėto alpelisibo dozę per burną, 94,5 % bendrosios suvartotos radioaktyviosios dozės buvo pašalinama per 8 dienas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad vaistinio preparato farmakokinetika yra tiesinė, priklausanti nuo dozės ir vartojimo laiko (kai valgio metu buvo skiriamos nuo 30 mg iki 450 mg dozės). Skiriant kartotines dozes nustatyta, kad alpelisibo ekspozicija (AUC) pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis yra tik nedaug didesnė nei ekspozicija po vienkartinės dozės vartojimo, o vaistinio preparato skiriant kasdien nustatytas vidutinis akumuliacijos santykis yra 1,3–1,5.

Metabolinė sąveika

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo duomenimis, paskyrus kartotines 300 mg alpelisibo dozes kartu su vienetine jautrių CYP3A4 (midazolamo), CYP2C8 (repaglinido), CYP2C9 (varfarino), CYP2C19 (omeprazolo) ir CYP2B6 (bupropiono) substratų doze, kaip kokteilį, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų FK sąveikų. Dėl mažos duomenų imties apie CYP2B6 substratą (bupropioną), informacija turi būti vertinama atsargiai.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su kartotinėmis 300 mg alpelisibo dozėmis pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai vidutiniškai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas. Tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su jautriu CYP3A4 ir P-gp substratu everolimuzu tyrimo duomenimis, pacientų, sergančių pažengusiais solidiniais navikais, AUC rodmuo sumažėjo 11,2 %. Kliniškai reikšmingų pokyčių dėl vaistinio preparato sąveikos su CYP3A4 substratais nesitikima.

CYP3A4 induktoriai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, kartu paskyrus alpelisibo ir rifampicino, stipraus CYP3A4 induktoriaus, buvo nustatyta, kad pasireiškia kliniškai reikšminga FK sąveika tarp alpelisibo ir CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika dėl poveikio nešikliams

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis negalima atmesti, kad terapines vaistinio preparato dozes vartojantiems pacientams alpelisibas (ir [arba] jo metabolitas BZG791) gali slopinti inkstų organinių anijonų nešiklį OAT3.

Nustatyta, kad alpelisibui *in vitro* būdingas tik silpnas slopinamasis poveikis visuotinai ekspresuojamiems vaistinių preparatų šalinimo nešikliams (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), tirpinių šalinimo nešikliams kepenų ląstelėse (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ir tirpinių šalinimo nešikliams inkstuose (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kadangi nesujungto vaistinio preparato sisteminės koncentracijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (arba koncentracijos kepenų ląstelėse), susidarančios vartojant tiek terapinę dozę, tiek ir didžiausią toleruojamą dozę, yra reikšmingai mažesnės nei eksperimentų metu nustatytos nesujungtos medžiagos slopinamojo poveikio konstantos arba IC₅₀, tai toks slopinamasis poveikis neturės klinikinės reikšmės. Kadangi žarnų spindyje susidaro didelė alpelisibo koncentracija, įtakos žarnyno nešikliams P-gp ir BCRP visiškai atmesti negalima.

Ypatingosios populiacijos

Amžiaus ir lyties įtaka

Remiantis populiacijos FK duomenų analize, atlikta su suaugusių vėžiu sergančių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų duomenimis, nesitikima, jog dėl amžiaus ar lyties įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Kūno svorio įtaka

Remiantis populiacijos FK duomenų analize, atlikta su suaugusių vėžiu sergančių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų duomenimis, rodo, kad alpelisibo tariamasis klirensas ir pasiskirstymo tūris didėja didėjant kūno svoriui. Todėl vartojant tą pačią dozę, mažesnis kūno svoris yra susijęs su didesne sisteminė ekspozicija, o didesnis kūno svoris – su mažesne ekspozicija. Remiantis turimais duomenimis, šio poveikio dydis nelaikomas kliniškai reikšmingu, todėl suaugusiems pacientams, sergantiems PROS, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Stebimi pusiausvyrinės koncentracijos FK duomenys vaikams, sergantiems PROS, rodo aiškų kūno svorio poveikį alpelisibo ekspozicijai. Vaikams nuo 6 iki < 18 metų, vartojusiems 50 mg alpelisibo dozę vieną kartą per parą, vidutinis pusiausvyrinės koncentracijos AUC_{24h} rodmuo sumažėjo nuo maždaug 7 250 ng·h/ml < 30 kg sveriantiems pacientams iki 2 540 ng·h/ml ≥ 60 kg sveriantiems pacientams (sumažėjimas ≈ 65 %), o vidutinė C_{max,ss} sumažėjo nuo maždaug 747 ng/ml iki 300 ng/ml (sumažėjimas ≈ 60 %).

Alpelisibo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtos.

Senyvi asmenys

Remiantis vėžiu sergančių pacientų ir PROS sergančių pacientų populiacijos FK analize, atlikta su 174 pacientų, kurie sirgo vėžiu ir kurie buvo 65 metų ar vyresni (didžiausias amžius buvo 87 metai), duomenimis, nesitikima kliniškai reikšmingos amžiaus įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai. Neturima FK duomenų senyviems PROS sergantiems pacientams.

Rasės ar etninė grupė

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK analize, atlikta su 542 baltodžių pacientų, 107 azijiečių, 12 juodaodžių ar afroamerikiečių, 21 kitos rasės paciento ir 15 nežinomos rasės pacientų duomenimis, nustatyta, jog rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai.

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK analize, atlikta su 105 ispaniškosios ar lotynų amerikiečių etninės grupės pacientų, 523 ne ispaniškosios ar lotynų amerikiečių etninės grupės pacientų bei 69 nežinomos etninės grupės pacientų duomenimis, nustatyta, jog etninė grupė neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis farmakokinetikos savybių tyrimo su suaugusiais pacientais, kuriems buvo normali ar sutrikusi kepenų funkcija, duomenimis nustatyta, jog vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingos įtakos alpelisibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausioji alpelisibo ekspozicija buvo panaši į nustatytą sveikiems tiriamiesiems asmenims ($C_{\max}$ GVS [geometrinių vidurkių santykis] = 1,00), o bendroji alpelisibo ekspozicija buvo maždaug 26 % didesnė (AUC_{last} GVS = 1,26, AUC_{inf} GVS = 1,25).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikta vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK duomenų analizė, į kurią įtraukti 433 pacientų su normalia inkstų funkcija (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis $[aGFR] \geq 90$ ml/min./1,73 m²) / (kreatinino klirensas $[KrCl] \geq 90$ ml/min.), 198 pacientų su nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($aGFR$ nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m²) / ($KrCl$ nuo 60 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir 66 pacientų su vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($aGFR$ nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m²) duomenys. Šios analizės metu nustatyta, kad nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos alpelisibo ekspozicijai, kad reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę. Neturima FK duomenų pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Dauguma pastebėtų alpelisibo sukiamų poveikių buvo susiję su farmakologiniu alpelisibo, kaip p110 α -specifinio PI3K mechanizmo inhibitoriaus, veikimu; pavyzdžiui, tai turi poveikį gliukozės homeostazei (dėl to pasireiškia hiperglikemija) ir didina kraujospūdžio padidėjimo riziką. Pagrindiniai organai, kuriems pasireiškia nepageidaujami reiškiniai, yra kaulų čiulpai, limfinis audinys, kasa ir kai kurie abiejų lyčių gyvūnų dauginimosi organai. Su nuo 8 savaičių iki 10 savaičių amžiaus žiurkėmis atliktų 4 savaičių ar 13 savaičių kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų duomenimis, buvo nustatytas degeneraciją sukeliantis poveikis kandžiams ir kaulų augimo plokštelėms. 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų duomenimis nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukėlusį vaistinio preparato koncentraciją (angl. *no observed adverse effect level*, *NOAEL*) lėmė tokia ekspozicija, kuri buvo atitinkamai 1,3 karto ir 2,5 karto didesnė nei apskaičiuotoji ekspozicija (AUC) suaugusiems pacientams ir vaikams, susidaranti jiems skiriant rekomenduojamas 250 mg ir 50 mg paros dozes. 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pasiektos ekspozicijos buvo atitinkamai 0,2 karto ir 0,3 karto, lyginant su apskaičiuotomis ekspozicijomis (AUC) suaugusiems pacientams ir vaikams, susidarantioms jiems skiriant rekomenduojamas 250 mg ir 50 mg paros dozes. Nutraukus vaistinio preparato skyrimą nepageidaujamas poveikis kaulų čiulpsams, kaulų augimo plokštelėms, kandžiams ir limfiniam audiniui paprastai yra grįžamojo pobūdžio. Poveikis kasai ir dauginimosi organams visiškai nepaėjo, tačiau buvo nustatyta grįžamojo pobūdžio tendencija. Žvalgomųjų tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyta uždegiminių odos pokyčių. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyti nepageidaujami reiškiniai skiriant kliniškai reikšmingas dozes (AUC).

Farmakologinio saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai duomenys

In vitro atlikto tyrimo duomenimis, nustatytas hERG kanalų slopinimas (IC₅₀ rodmuo buvo 9,4 μ M, atitinkantis maždaug 4,2 μ g/ml laisvojo vaistinio preparato koncentraciją), kai vaistinio preparato koncentracijos buvo atitinkamai maždaug 21 kartą ir maždaug 31 kartą didesnės nei apskaičiuotosios didžiausios nesujungto alpelisibo koncentracijos plazmoje žmonėms, susidarantioms skiriant didžiausias rekomenduojamas alpelisibo dozes suaugusiems pacientams ir vaikams, t. y. atitinkamai 250 mg paros dozę suaugusiems ir 50 mg paros dozę nuo 2 iki 5 metų vaikams. Tyrimų su šunimis duomenimis, susijusio poveikio širdies elektrofiziologijai nepastebėta.

Kancerogeninis ir genotoksinis poveikis

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo metu, alpelisibas nesukėlė kancerogeninio poveikio, kai buvo skiriama kasdien 4 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozė (maždaug 0,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją pacientams, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 250 mg per parą dozę, vertinant pagal AUC rodmenis), kuri buvo suleidžiama naudojant per burną įvestą zondą.

Įprastinių genotoksinio alpelisibo poveikio *in vitro* tyrimų rezultatai buvo neigiami. Alpelisibas nebuvo genotoksiškas su žiurkėmis atlikto kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, kuriame buvo integruoti mikrobranduolių analizės duomenys, kai ekspozicijos buvo atitinkamai maždaug iki 2,6 karto ir 5,0 karto didesnės už apskaičiuotąją ekspoziciją (AUC) žmonėms, vartojusiems rekomenduojamas 250 mg arba 50 mg alpelisibo paros dozes.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenys parodė, kad alpelisibo skiriant per burną organogenezės metu pasireiškė toksinis poveikis embrionams ir vaisiams bei teratogeninis poveikis. Alpelisibui veikiant prenataliniu laikotarpiu žiurkėms ir triušiams, nustatyti padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, sumažėję vaisių svoriai ir padidėjęs vaisių apsigimimų (išsiplėtusių galvos smegenų skilvelių, sumažėjusio kaulų kaulėjimo ir skeleto apsigimimų) dažnis tuomet, kai ekspozicijos buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti vidutinės ekspozicijos, tikėtinos suaugusiems pacientams vartojant 250 mg per parą alpelisibo dozę, o tai rodo galimą klinikinę reikšmę.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyti nepageidaujami reiškiniai dauginimosi organams, pavyzdžiui, nustatyta makšties ar gimdos atrofijos ir rudos ciklo pokyčių atvejų žiurkėms, sumažėjusio prostatos ir sėklidžių svorio atvejų žiurkėms ir šunims bei prostatos atrofijos atvejų šunims, kai susidariusios ekspozicijos atitiko kliniškes žmonėms skiriamas vaistinio preparato dozes (vertinant pagal AUC rodmenis).

Su žiurkių patiniais ir patelėmis atliktų vislumo tyrimų metu buvo pastebėtas panašus poveikis vaisingumui. Patelėms buvo pastebėtas padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, dėl kurio sumažėjo implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičius tuomet, kai susidariusi ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija, suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg paros dozę. Patinų vislumas ir reprodukcinė funkcija, įskaitant spermatozoidų skaičių ir judrumo parametrus, nepakito, kai susidariusi ekspozicija buvo maždaug lygi apskaičiuotai žmonėms susidaranti ekspozicijai (AUC), suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg paros dozę. Tačiau, pagalbinių liaukų svoriai (sėklinių pūslelių, prostatos) sumažėjo ir mikroskopiškai koreliavo su atrofija ir (arba) sumažėjusia sekrecija atitinkamai prostatoje ir sėklinėse pūslelėse, kai susidariusios ekspozicijos (AUC) atitiko ar buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija, suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg per parą paros dozę.

Fototoksinis poveikis

Atlikus *in vitro* fototoksinio poveikio tyrimą su pelių Balb/c 3T3 fibroblastų ląstelių linijomis, nebuvo nustatyta jokio reikšmingo alpelisibo sukeliama fototoksinio poveikio.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

9 savaičių trukmės toksiškumo tyrime su 7 dienų amžiaus žiurkių jaunikliais, 6 mg/kg kūno svorio per parą dozė, sukelianti nepageidaujamą poveikį (NOAEL), lėmė mažesnę ekspoziciją (AUC) nei vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 50 mg per parą dozę. Skiriant 20 mg/kg kūno svorio per parą dozę (2,2–4,2 karto didesnę už numatomą ekspoziciją [AUC] vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 50 mg per parą dozę), buvo pastebėti neigiami ir negrįžtami poveikiai inkstams, įskaitant minimalų ar vidutinio sunkumo kraujagyslių ir perivaskulinių ekstraląstelinio matrikso kaupimą padidėjimą smulkiose kraujagyslėse bei minimalų ar vidutinio sunkumo tubulų degeneraciją ir regeneraciją inkstų papilėse bei medulėje. Atsigavimo laikotarpio pabaigoje buvo pastebėtos koreliuojančios minimaliai didesnės karbamido azoto koncentracijos. Todėl manoma, kad šie poveikiai neturės kliniškes reikšmės pacientams nuo 2 metų amžiaus, remiantis postnatalinio inkstų vystymosi tarprūšiniu palyginimu.

Be to, vartojant 20 mg/kg kūno svorio per parą dozę, buvo pastebėtas mažesnis kūno svoris ir sulėtėjęs kūno svorio priaugis, uždelstas lytinis brendimas patinams ir šlaunikaulio ilgio sumažėjimas. Kauluose (įskaitant augimo plokštelę) histopatologinių radinių nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Manitolis (E421)
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Magnio stearatas (E470b)

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė (E464)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172), esantis tik 50 mg ir 200 mg stiprumo tabletėse
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/aliuminio (polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetilenų/aliuminio) lizdinė plokštelė, supakuota į lizdinės plokštelės dėklą, kuriame yra 14 plėvelės dengtų tablečių.

Vijoje 50 mg plėvelės dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 28 plėvelės dengtos tabletės.

Vijoje 125 mg plėvelės dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 28 plėvelės dengtos tabletės.

Vijoje 50 mg ir 200 mg plėvelės dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 56 plėvelės dengtos tabletės (28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vijoice geriamosios suspensijos paruošimo ir vartojimo instrukcijos

Pacientams, kurie negali nuryti tablečių, Vijoice galima paruošti kaip geriamąją suspensiją ir vartoti valgio metu (žr. 4.2 skyrių):

- įdėkite Vijoice tabletę (-es) į puodelį, kuriame yra 50–150 ml vandens, ir prieš jas sutraiškant leiskite pamirkti maždaug 5 minutes. Suspensiją ruoškite tik su vandeniu;
- sutraiškykite tabletę (-es) šaukštu ir maišykite, kol susidarys geriamoji suspensija;
- geriamąją suspensiją suvartokite iš karto po paruošimo;
- suvartojus geriamąją suspensiją, į tą patį puodelį įpilkite maždaug 20–50 ml vandens. Išmaišykite tuo pačiu šaukštu, kad iš likusių dalelių gautumėte pakartotinę suspensiją, ir visą puodelio turinį suvartokite ar suduokite. Jeigu puodelyje lieka dalelių, pakartokite šį veiksmą;
- jeigu geriamoji suspensija nesuvartojama per 60 minučių nuo jos paruošimo, ją reikia išmesti.

Vijoice paruošimo ir vartojimo per maitinimo zondą instrukcijos

Pacientams, kuriems sutrikęs rijimas, Vijoice galima vartoti per maitinimo zondą. Vijoice plėvele dengtos tabletės turi būti paruošiamos kaip suspensija ir skiriamos per 5–12 Fr skersmens silikonių ar poliuretaninių nazogastrinių zondų (didžiausias įvertintas zondo ilgis – 160 cm) arba per 12–24 Fr skersmens silikonių skrandžio zondų (didžiausias įvertintas zondo ilgis – 3,5 cm) (žr. 4.2 skyrių).

Iš Vijoice tablečių reikia paruošti suspensiją, kaip nurodyta toliau:

- įdėkite Vijoice tabletę (-es) į puodelį, kuriame yra maždaug 40 ml vandens, ir prieš jas sutraiškant leiskite pamirkti maždaug 5 minutes. Suspensiją ruoškite tik su vandeniu;
- sutraiškykite tabletę (-es) šaukštu ir maišykite, kol susidarys geriamoji suspensija;
- paruoštą suspensiją iškart įtraukite iš puodelio į švirkštą ir ją suleiskite per maitinimo zondą;
- suleidus geriamąją suspensiją per maitinimo zondą, į tą patį puodelį įpilkite maždaug 40 ml vandens. Išmaišykite tirpalą tuo pačiu šaukštu, kad iš likusių dalelių gautumėte pakartotinę suspensiją. Įtraukite puodelio turinį į tą patį švirkštą ir suleiskite jį per maitinimo zondą. Jeigu puodelyje lieka dalelių, pakartokite šį veiksmą;
- jeigu geriamoji suspensija nesuvartojama per 60 minučių nuo jos paruošimo, ją reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/001-003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg granulės paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės paketėlyje (granulės).

Baltos arba beveik baltos spalvos laisvai byrančių miltelių ir granulių mišinys.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vijoice skirtas gydyti suaugusius pacientus bei 2 metų ir vyresnius vaikus, kuriems pasireiškia sunkus ar gyvybei pavojingas su PIK3CA mutacija susijęs audinių išvešėjimo spektro sutrikimas (angl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS*), kai reikia skirti sisteminio poveikio gydymą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vijoice turi skirti gydymo nuo PROS patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams yra 250 mg, kuri vartojama kartą per parą. Gydymą reikia nutraukti, jeigu gydančio gydytojo vertinimu liga progresuoja, pablogėja su PROS susiję simptomai arba jeigu pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Vaikų populiacija (nuo 2 iki < 18 metų)

Rekomenduojama pradinė dozė vaikų populiacijos pacientams yra 50 mg, kuri vartojama kartą per parą. Gydymą reikia nutraukti, jeigu gydančio gydytojo vertinimu liga progresuoja, pablogėja su PROS susiję simptomai arba jeigu pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

≥ 6 metų vaikams po 24 savaičių trukmės gydymo 50 mg doze kartą per parą reikėtų apsvarstyti dozės didinimo iki 125 mg kartą per parą poreikį, siekiant atsako (klinikinio ar radiologinio) optimizavimo. Kai vaikui sukanka 18 metų, reikėtų apsvarstyti laipsniško dozės didinimo iki 250 mg poreikį. Rekomenduojamas dozės didinimas pagal amžiaus grupės nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė Rekomenduojamos dozės vaikų populiacijos pacientams (nuo 2 iki < 18 metų)

Paciento amžius (metais)	Pradinė dozė	Dozės didinimas
Nuo 2 iki < 6	50 mg kartą per parą	Netaikoma
Nuo 6 iki < 18	50 mg kartą per parą	125 mg kartą per parą

50 mg granulių paketėlyje farmacinę formą galima vartoti tik norint pasiekti 50 mg dozę. Suaugusiems pacientams 50 mg granulių paketėlyje farmacinę formą galima vartoti tik dozės sumažinimo atveju (žr. 2 lentelę). Negalima vartoti kelių paketėlių su 50 mg granulėmis, norint pasiekti 125 mg, 200 mg arba 250 mg dozę.

Praleista dozė

Praleidus dozę, ją galima suvartoti iškart po valgio per 9 valandas nuo to laiko, kai vaistinis preparatas įprastai vartojamas. Jeigu praėjo daugiau kaip 9 valandos, tos dienos dozę reikia praleisti. Kitą dieną dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Vėmimo atveju

Jeigu po dozės vartojimo pacientui pasireiškia vėmimas, tą dieną papildomos dozės pacientui vartoti negalima, o vaistinio preparato vartojimas turi būti atnaujinamas kitą dieną įprastu laiku.

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV), gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti jo dozę ir (arba) visam laikui nutraukti gydymą Vijoice.

Vijoice dozės mažinimo suaugusiems pacientams ir vaikams rekomendacijos pasireiškus NRV nurodytos 2 lentelėje.

2 lentelė Vijoice dozės mažinimo suaugusiems pacientams ir vaikams rekomendacijos pasireiškus NRV

Veiksmas	Vijoice dozė prieš pradėdant dozę mažinti	Sumažinta Vijoice dozė
Suaugusiems pacientams		
Pirmasis dozės mažinimas	250 mg kartą per parą	125 mg kartą per parą
Antrasis dozės mažinimas	125 mg kartą per parą	50 mg kartą per parą
Vaikų populiacijos pacientams		
Dozės mažinimas	125 mg kartą per parą	50 mg kartą per parą
	50 mg kartą per parą	Netaikoma

Vijoice vartojimą reikia nutraukti, jeigu suaugę pacientai arba vaikai netoleruoja 50 mg paros dozės.

3-6 lentelėse pateikiamos apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, jo dozės mažinimo arba gydymo Vijoice nutraukimo visam laikui rekomendacijos, siekiant suvaldyti konkrečias NRV. Klinikiniu gydančio gydytojo sprendimu, įskaitant reikalingų laboratorinių tyrimų rodmenų vertinimą, kiekvienam pacientui atskirai turi būti sudarytas NRV valdymo planas, atsižvelgiant į individualų naudos ir rizikos santykio įvertinimą.

Hiperglikemija

Visada reikia apsvaistinti paciento nukreipimo sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai galimybę; tokio specialisto konsultacija rekomenduojama pacientams, kuriems nustatytas prediabetas arba kuriems gliukozės koncentracija nevalgius (GKN) yra > 250 mg/dl arba 13,9 mmol/l, kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai.

Diabetu sergančius pacientus visada reikia nukreipti diabetologo arba sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai.

3 lentelė Dozės keitimas ir hiperglikemijos valdymas

GKN reikšmės ¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
Dozės keitimas ir valdymas turi būti pagrįstas tik GKN (plazmoje / kraujyje) reikšmėmis.	
1-ojo laipsnio > VNR*-160 mg/dl arba > VNR-8,9 mmol/l	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² .
2-ojo laipsnio > 160-250 mg/dl arba > 8,9-13,9 mmol/l	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² . Suaugusiems pacientams: - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną skiriant tinkamą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto^{2,3}, sumažinti Vijoje dozę viena pakopa ir laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų. Vaikų populiacijos pacientams: - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną skiriant tinkamą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto^{2,3}, laikinai nutraukti Vijoje skyrimą, kol būklė nepagerės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 50 mg dozę ir laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų.
3-iojo laipsnio > 250-500 mg/dl arba > 13,9-27,8 mmol/l	Laikinai nutraukti Vijoje skyrimą. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² bei apsvarstyti papildomo vaistinio preparato nuo diabeto, pavyzdžiui, insulino ³ skyrimą 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks, kai kliniškai reikalinga. Paskirti intraveninių skysčių ir apsvarstyti tinkamą gydymą (pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę). Suaugusiems pacientams: - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 1 pakopą mažesnę dozę; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną po tinkamo gydymo nuo diabeto paskyrimo^{2,3}, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje. Vaikų populiacijos pacientams: - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, atnaujinti Vijoje vartojimą skiriant 50 mg dozę; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties, kad būtų įvertinta, ar gydymą Vijoje reikia atnaujinti ar nutraukti visam laikui; - jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną po tinkamo gydymo nuo diabeto paskyrimo^{2,3}, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - jeigu kartotinai nustatoma ≥ 3-iojo laipsnio hiperglikemija, reikia apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.

4-ojo laipsnio > 500 mg/dl arba > 27,8 mmol/l	Laikina nutraukti Vijoje skyrimą. Pradėti skirti tinkamų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais^{2,3} (paskirti intraveninių skysčių ir apsvastyti tinkamą gydymą [pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę]), pakartotinai įvertinti GKN rodmenį per 24 valandas ar kai kliniškai reikalinga - jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 500 mg/dl arba $\leq 27,8$ mmol/l, reikia laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų, kai glikemija yra 3-iojo laipsnio; - jeigu pakartotinai nustatomas GKN rodmuo yra > 500 mg/dl arba $> 27,8$ mmol/l, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
*VNR – viršutinė normos riba. ¹ Gliukozės kiekio nevalgius (GKN) reikšmė atspindi hiperglikemijos sunkumo laipsnius pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai]). ² Reikia pradėti skirti tinkamus vaistinius preparatus nuo diabeto, tokius kaip metforminas ≥ 10 metų pacientams arba SGLT2 inhibitoriai ar insuliną jautrinantys vaistiniai preparatai (pavyzdžiui, tiazolidinedionai arba dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriai) suaugusiems pacientams, ir vadovautis atitinkamomis jų dozavimo bei dozės titravimo rekomendacijomis, pateikiamomis vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose, kartu su vietinėmis diabeto gydymo gairėmis. ³ Kaip buvo rekomenduota vaistinio preparato tiekimo vilties programos metu, insulino galima skirti 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks. Tačiau daugeliu alpelisibo vartojimo sukeltos hiperglikemijos atvejų to gali neprireikti, kadangi alpelisibo pusinės eliminacijos laikas yra trumpas ir tikėtina, jog gliukozės koncentracija normalizuosis laikinai nutraukus Vijoje vartojimą.	

Išbėrimas

Pradedant gydymą Vijoje galima apsvastyti profilaktinio geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų vartojimo galimybę. Be to, antihistamininių vaistinių preparatų rekomenduojama skirti gydant išbėrimo simptomus.

Pasireiškus pirmiesiems išbėrimo požymiams, reikia pradėti skirti gydymą vietiniais kortikosteroidais, o sisteminių kortikosteroidų skyrimo galimybę reikėtų svarstyti pasireiškus vidutinio sunkumo ar sunkiam išbėrimui. Atsižvelgiant į išbėrimo sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vijoje vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 4 lentelėje. Jeigu nustatoma sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR) diagnozė, gydymą Vijoje reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

4 lentelė Dozės keitimas ir išbėrimo valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams ²
Visi laipsniai	Visada reikėtų apsvastyti dermatologo konsultacijos poreikį.
1-ojo laipsnio (< 10 % KPP* su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti gydymą vietiniu kortikosteroidu. Simptominiam gydymui svarstyti papildomai paskirti geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų. Jei aktyvus išbėrimas nepagerėja per 28 dienas po paskirto gydymo, papildomai skirkite nedidelę sisteminių kortikosteroidų dozę.
2-ojo laipsnio (10-30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti vietinių kortikosteroidų ir geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Apsvarstyti gydymo nedidele sisteminių kortikosteroidų doze poreikį. Jei per 10 dienų išbėrimas susilpnėja iki ≤ 1-ojo laipsnio, sisteminių kortikosteroidų vartojimą galima nutraukti.

3-iojo laipsnio (pvz., sunkus išbėrimas, nereaguojantis į gydymą) (> 30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Laikinais nutraukti Vioice skyrimą ir pradėti skirti vietinių ar sisteminių kortikosteroidų ir geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Suaugusiems pacientams: • išbėrimo simptomams susilpnėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vioice skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams: • išbėrimo simptomams susilpnėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vioice skiriant 50 mg dozę kartu tęsiant geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų vartojimą, arba visam laikui nutraukti gydymą Vioice; • visam laikui nutraukti gydymą Vioice, jeigu: ○ antihistamininių vaistinių preparatų jau buvo vartojama išbėrimo atsiradimo metu ir jų dozės negalima didinti, ○ kartotinai pasireiškia $\geq$ 3-iojo laipsnio išbėrimas.
4-ojo laipsnio (pvz., sunkus pūslinis, pūslelinis arba eksfoliacinis odos išbėrimas) (bet kokia procentinė KPP dalis, kai kartu pasireiškia išplitusi superinfekcija, kai reikia skirti intraveninių antibiotikų; pavojų gyvybei lemiančios pasekmės)	Visam laikui nutraukti gydymą Vioice.
*KPP – kūno paviršiaus plotas. ¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Antihistamininiai vaistiniai preparatai, jau skiriami prieš išbėrimo atsiradimo pradžią, gali sumažinti išbėrimo pasireiškimo dažnį ir sunkumą.	

Viduriavimas arba kolitas

Vaikų populiacijos pacientams reikia apsvarstyti konsultacijos su gydytoju, turinčio virškinimo trakto sutrikimų gydymo patirties, poreikį.

5 lentelė Dozės keitimas ir viduriavimo arba kolito valdymas

Sunkumo laipsnis¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
1-ojo laipsnio	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga.
2-ojo laipsnio	Laikina nutraukti Vijoje skyrimą, kol būklė pagerės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Vijoje vartojimą, skiriant tokią pat dozę. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Suaugusiems pacientams²: - atsinaujinus $\geq$ 2-ojo laipsnio simptomams, laikina nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoje, skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams²: - atsinaujinus $\geq$ 2-ojo laipsnio simptomams, laikina nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoje, skiriant 50 mg dozę.
3-ojo laipsnio	Laikina nutraukti Vijoje skyrimą, kol būklė pagerės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Suaugusiems pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vijoje, skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę, arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - kartotinai pasireiškus $\geq$ 3-ojo laipsnio simptomams, apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Vijoje ³ .
¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Pasireiškus 2-ojo ir 3-ojo laipsnių kolitui, apsvarstyti dėl papildomo gydymo, pvz. steroidais. ³ Pasireiškus 3-ojo ir 4-ojo laipsnių viduriavimui, pacientams reikia skirti priemonių pagal vietinės gydymo gaires, įskaitant elektrolitų pusiausvyros stebėseną, vaistinių preparatų nuo pykinimo ir viduriavimo skyrimą ir (arba) skysčių atstatymą bei elektrolitų papildus, kaip kliniškai reikalinga.	

6 lentelė Dozės keitimas ir kitokio toksinio poveikio (išskyrus hiperglikemiją, išbėrimą bei viduriavimą arba kolitą) valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos suaugusiems pacientams ir vaikams
1-ojo arba 2-ojo laipsnių	Vijoje dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga ^{2,3,4,5} .
3-iojo laipsnio	Laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Suaugusiems pacientams^{2,3}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Vijoje, skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Vaikų populiacijos pacientams^{4,5}: - simptomams palengvėjus iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, arba atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę, arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - kartotinai pasireiškus $\geq$ 3-iojo laipsnio NRV, apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Vijoje; - apsvarstyti konsultacijos su gydytoju specialistu, turinčio specifinės patirties atitinkamos NRV valdyme, poreikį.
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.
¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0. ² Pasireiškus 2-ojo laipsnio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimui suaugusiems pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol reiškinys nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Jeigu būklė palengvėja per $\leq$ 14 dienų, tuomet atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę. Jeigu būklė palengvėja po $>$ 14 dienų, atnaujinti gydymą Vijoje skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. ³ Pasireiškus 2-ojo arba 3-iojo laipsnių pankreatitui suaugusiems pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą skiriant vieną pakopą mažesnę dozę. Dozę leidžiama sumažinti tik vieną kartą. Jeigu šis toksinis poveikis atsinaujina, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje. ⁴ Pasireiškus 2-ojo laipsnio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimui vaikų populiacijos pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol reiškinys nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Jeigu būklė palengvėja per $\leq$ 14 dienų, tuomet atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę. Jeigu būklė palengvėja po $>$ 14 dienų, atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę (pacientams, vartojantiems 125 mg arba 50 mg dozes). ⁵ Pasireiškus 2-ojo arba 3-iojo laipsnių pankreatitui vaikų populiacijos pacientams, laikinau nutraukti Vijoje skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Vijoje skiriant 50 mg dozę. Jeigu šis toksinis poveikis atsinaujina, reikia visam laikui nutraukti gydymą Vijoje.	

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Kadangi klinikinių duomenų šiai pacientų grupei nėra, vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis tyrimo, kuriame dalyvavo suaugę tiriamieji asmenys su normalia arba sutrikusia kepenų funkcija, duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A, B arba C klasių pagal *Child-Pugh*), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos farmakokinetikos (FK) duomenų analize, pacientams, kuriems yra nesunkus (eGFR nuo 60 iki < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr nuo 60 iki < 90 ml/min) ar vidutinio sunkumo (eGFR nuo 30 iki < 60 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, kadangi neturima alpelisibo vartojimo patirties šioje populiacijoje.

Vaikų populiacija

Vijoje saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vijoje skirtas vartoti per burną. Vaistinio preparato reikia vartoti iškart po valgio, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku (žr. 5.2 skyrių).

Granules galima išberti tiesiai ant liežuvio arba sumaišyti su vandeniu, pienu, obuolių sultimis, jogurtu ar obuolių tyre (žr. 6.6 skyrių).

Kiekvienas paketėlis skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Negalima vartoti tik dalies granulių iš paketėlio, kad būtų paruošta vaistinio preparato dozė.

Negalima vartoti paketėlio, jeigu jo pakuotė yra pažeista.

Pacientams, kuriems sutrikęs rijimas, Vijoje galima skirti per maitinimo zondą. Granules reikia skirti per 8–12 Fr skersmens silikoninį ar poliuretalinį nazogastrinį zondą arba per 12–24 Fr skersmens silikoninį skrandžio zondą (žr. 6.6 skyrių).

Negalima derinti Vijoje granulių paketėlyje ir Vijoje plėvele dengtų tablečių, kad būtų pasiekta paskirta 125 mg arba 250 mg dozė. Norint pasiekti šias didesnes dozes, pacientams reikia skirti plėvele dengtas tabletes. Žiūrėkite Vijoje plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santrauką.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)

Vijoje vartojusiems pacientams nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksines reakcijas, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą), kurios pasireiškė šiais simptomais (tačiau neapsiribojant tik jais) – dusuliu, karščio pylimu, išbėrimu, karščiavimu ar tachikardija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, gydymą Vijoje reikia visam laikui nutraukti ir daugiau niekada neatnaujinti. Pacientams nedelsiant reikia paskirti atitinkamą gydymą.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR), įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą (SJS), daugiaformę eritemą (DE), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) bei reakciją į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), o tokių reakcijų gali pasireikšti ir Vijoje gydytiems pacientams.

Gydymo negalima pradėti skirti pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę SNOR.

Pacientams reikia nurodyti galimus SNOR požymius ir simptomus (pvz., prasidedančius karščiavimu, į gripą panašius simptomus, gleivinių pažaidas arba progresuojantį odos išbėrimą). Jeigu pasireiškia SNOR požymių ar simptomų, Vijoje vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol bus nustatyta šių reakcijų etiologija. Rekomenduojama pacientą nukreipti dermatologo konsultacijai.

Jeigu patvirtinama SNOR diagnozė, gydymą Vijoje reikia visam laikui nutraukti. Pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę SNOR, negalima vėl pradėti skirti gydymo Vijoje. Jeigu SNOR diagnozė nepasitvirtina, gali reikėti keisti Vijoje dozavimą, paskirti gydymą vietiniais ar sisteminio poveikio kortikosteroidais arba geriamaisiais antihistamininiais vaistiniais preparatais, kaip nurodyta 4 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Vijoje vartojusiems pacientams nustatyta sunkios hiperglikemijos, kai kuriais atvejais susijusios su hiperglikeminiu hiperosmoliniu neketoacidoziniu sindromu (angl. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams buvo nustatyta mirtį lėmusių ketoacidozės atvejų.

Nustatyta, kad hiperglikemijos pasireiškimo rizikos veiksniais alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams yra pradinė diabeto ir prediabeto būklės, pradinis KMI ≥ 30 ir pradinis amžius ≥ 75 metai.

Kadangi hiperglikemija gali pasireikšti gana greitai po gydymo pradžios, pacientams rekomenduojama patiems dažnai tirti gliukozės koncentraciją per pirmąsias 4 savaites, o ypač per pirmąsias 2 savaites nuo gydymo pradžios, kaip kliniškai reikalinga. Rekomenduojamas specifinis GKN rodmenų tyrimų planas nurodytas 7 lentelėje.

Visiems pacientams reikia nurodyti keisti gyvenimo būdą, kad sumažėtų hiperglikemija (pvz., laikytis dietos ir užsiimti fizine veikla).

7 lentelė GKN rodmenų tyrimų planas

	Rekomenduojamas GKN* ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas visiems Vijoje vartojantiems pacientams	Rekomenduojamas GKN ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas Vijoje vartojantiems pacientams, kuriems nustatytas diabetas ar prediabetas arba kurių KMI ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai
Atrankos laikotarpiu, prieš pradedant skirti gydymą Vijoje	Ištirti GKN ir HbA1c rodmenis bei optimizuoti paciento gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 3 lentelę).	
Pradėjus skirti gydymą Vijoje	Reguliariai tirti arba patiems pacientams tirtis GKN bent kartą per savaitę per pirmąsias 2 savaites, tuomet bent kartą per 4 savaites, ir kai kliniškai reikalinga, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus ¹ .	Reguliariai tirti arba patiems pacientams tirtis GKN dažniau bent dvi savaites. Vėliau GKN rodmenį tirti tokiu dažniu, kad būtų užtikrintas hiperglikemijos valdymas, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus ¹ .
	HbA1c rodmenį reikia nustatyti kas 3 mėnesius, kai kliniškai reikalinga.	
Jeigu hiperglikemija pasireiškia pradėjus skirti gydymą Vijoje	Reguliariai tirti GKN rodmenį, atsižvelgiant į vietinės gydymo rekomendacijas ir bent iki tada, kai GKN rodmuo sumažėja iki normalių reikšmių.	
	Vartojant vaistinių preparatų nuo diabeto, pacientams reikia toliau tirti GKN rodmenį bent kartą per savaitę 8 savaites, o vėliau kartą kas 2 savaites, taip pat GKN rodmenį reikia tirti atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, pateiktus nurodymus.	

*GKN: gliukozės kiekis nevalgius

¹ Visi gliukozės koncentracijos tyrimai turi būti atlikti gydytojo nuožiūra, jei kliniškai reikalinga.

Pacientams reikia nurodyti galimus hiperglikemijos požymius ir simptomus (pvz., pernelyg stiprų troškulį, dažnesnį nei įprastai šlapinimąsi ir išskiriamą didesnę šlapimo kiekį nei įprastai, padidėjusį apetitą mažėjant kūno svoriui).

Vijoje saugumas pacientams, sergantiems 1-ojo tipo diabetu arba nekontroliuojamu 2-ojo tipo diabetu, neištirtas. Pacientams, kuriems anksčiau diagnozuotas cukrinis diabetas, gali reikėti skirti intensyvesnį gydymą nuo diabeto ir jų būklę atidžiai stebėti.

Atsižvelgiant į hiperglikemijos sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vijoje vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pneumonitas

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams nustatyta pneumonito atvejų, įskaitant sunkius pneumonito ar ūminės intersticinės plaučių ligos atvejus, o toks poveikis gali pasireikšti ir Vioice gydytiems pacientams. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti gydytojui apie visus pasireiškusius naujus ar pasunkėjusius ankstesnius kvėpavimo sutrikimų simptomus. Pacientams, kuriems pasireiškia naujų ar pasunkėjusių kvėpavimo sutrikimų simptomų, arba kai įtariama, jog pacientui išsivystė pneumonitas, Vioice vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, o paciento būklę iširti dėl galimos pneumonito diagnozės. Ne infekcinės kilmės pneumonito diagnozės galimybę reikia apsvarstyti pacientams, kuriems pasireiškia nespecifinių kvėpavimo sutrikimų požymių ir simptomų, tokių kaip hipoksija, kosulys, dusulys arba atlikus radiologinį tyrimą aptinkami intersticiniai infiltratai, bei tiems pacientams, kuriems atlikus reikiamus tyrimus buvo atmestos infekcinės, navikinės ir kitos priežastys. Visiems pacientams, kuriems patvirtinama pneumonito diagnozė, gydymą Vioice reikia visam laikui nutraukti.

Viduriavimas arba kolitas

Alpelisibo vartojusiems onkologinėmis ligomis sirgusiems suaugusiems pacientams nustatyta sunkaus viduriavimo atvejų ir jo klinikinių pasekmių, tokių kaip dehidratacija ir ūminė inkstų pažaida, bei kolito atvejų, o toks poveikis gali pasireikšti ir Vioice gydytiems pacientams.

Reikia stebėti pacientus dėl viduriavimo ir kitų kolito simptomų, tokių kaip pilvo skausmas ir gleivės ar kraujas išmatose. Atsižvelgiant į viduriavimo ar kolito sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Vioice vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 5 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad tais atvejais, jeigu Vioice vartojimo metu pasireikštų viduriavimas ar kitų kolito simptomų, jie pradėtų vartoti vaistinių preparatų nuo viduriavimo, pradėtų gerti daugiau skysčių ir praneštų apie tai gydytojui. Kolito atvejais pacientams gali prireikti papildomo gydymo, pvz., žarnyne veikiančiais ir (arba) sisteminio poveikio steroidais.

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo alpelisibu metu ir dar bent 1 savaitę po alpelisibo vartojimo nutraukimo. Šiuo metu nežinoma, ar alpelisibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų efektyvumą, todėl moterys, vartojančios hormonines kontracepcijos priemones, turi taip pat naudoti barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai vyrai, kurie turi lytinių santykių su nėščiomis, galimai pastojusiomis arba pastoti galinčiomis partnerėmis, lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi alpelisibu metu ir dar bent 1 savaitę po alpelisibo vartojimo nutraukimo (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Ilgalaikis Vioice poveikis PROS sergančių vaikų nuo 2 iki < 18 metų augimui ir vystymuisi nežinomas.

Natris

Kiekviename šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) inhibitoriai

Alpelisibas *in vitro* yra BCRP substratas. BCRP dalyvauja alpelisibo šalinimo su tulžimi ir sekrecijos žarnyne procesuose, todėl BCRP slopinimas kepenyse ir žarnyne eliminacijos procesų metu gali lemti padidėjusią sisteminę alpelisibo ekspoziciją. Todėl rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti dėl toksinio poveikio pasireiškimo, kai alpelisibo skiriama kartu su BCRP inhibitoriais (pvz., ciklosporinu).

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Paskyrus H₂ receptorių blokatoriaus ranitidino kartu su vienkartinę 300 mg geriamojo alpelisibo doze (kuri rekomenduojama onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams), nedaug sumažėjo biologinis alpelisibo prieinamumas ir sumažėjo bendroji alpelisibo ekspozicija. Vaistinio preparato skiriant kartu su ranitidinu ir nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu, AUC_{inf} rodmuo sumažėjo vidutiniškai 21 %, o C_{max} rodmuo – 36 %. Šių vaistinių preparatų skiriant nevalgius, ranitidino poveikis buvo didesnis, kai 30 % sumažėjo AUC_{inf} rodmuo ir 51 % sumažėjo C_{max} rodmuo, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius ir kartu neskiriant ranitidino. Populiacijos FK duomenų analizė neparodė reikšmingos kartu vartojamų skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, įskaitant protonų siurblio inhibitorių, H₂ receptorių blokatorių ir antacidinių vaistinių preparatų, įtakos alpelisibo farmakokinetikai. Todėl alpelisibo galima skirti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais, jeigu alpelisibo vartojama iškart po valgio (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Vieną kartą per parą vartojant 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) 7 dienas, o vėliau 8-ąją dieną kartu paskyrus vienkartinę 300 mg alpelisibo dozę per burną, sveikų suaugusiųjų (N = 25) organizme alpelisibo C_{max} ir AUC rodmuo sumažėjo atitinkamai 38 % ir 57 %. Paskyrus 600 mg rifampicino dozę vieną kartą per parą 15 dienų kartu su 300 mg alpelisibo doze vieną kartą per parą nuo 8 iki 15 dienos, alpelisibo C_{max} pusiausvyrinė koncentracija sumažėjo 59 %, o AUC – 74 %.

Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, sumažėja alpelisibo AUC rodmuo, o tai gali sumažinti alpelisibo veiksmingumą. Reikia vengti alpelisibo skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., apalutamidu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu, rifampicinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais) ir reikėtų apsvarstyti galimybę skirti kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris neindukuotų CYP3A4 arba indukcija būtų minimali.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti alpelisibo vartojimas

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Dozės nereikia koreguoti, kai alpelisibo skiriama kartu su CYP3A4 substratais (pvz., everolimuzu, midazolamu), CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu), CYP2C9 substratais (pvz., varfarinu) arba CYP2C19 substratais (pvz., omeprazolu). Nebuvo pastebėta reikšmingų CYP2B6 substratų (pvz., bupropiono) ekspozicijos pokyčių, kai jų buvo skiriama kartu su alpelisibu, tačiau dėl ribotų duomenų rezultatus reikia vertinti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, alpelisibo paskyrus kartu su jautriu CYP3A4 substratu everolimuzu, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų FK sąveikų tarp alpelisibo ir CYP3A4 substratų (AUC rodmuo sumažėjo 11,2 %). Nebuvo pastebėta everolimuzo ekspozicijos pokyčių, kai buvo skiriamos nuo 250 mg iki 300 mg alpelisibo dozės.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su alpelisibu, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas, tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Medžiagos, kurios yra nešiklių substratais

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad alpelisibas (ir [arba] jo metabolitas BZG791) gali slopinti vaistinių preparatų nešiklių OAT3 ir žarnyno BCRP bei P-gp poveikį. Alpelisibo reikia atsargiai skirti kartu su jautriais šių nešiklių substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, kadangi alpelisibo vartojimas gali didinti šių substratų sisteminę ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų, kurių metu būtų vertinama vaistinių preparatų sąveika tarp alpelisibo ir hormoninių kontraceptikų.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems sveikiems savanoriams ir vėžiu sergantiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar bent 1 savaitę po gydymo nutraukimo. Šiuo metu nežinoma, ar alpelisibas gali sumažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų efektyvumą, todėl moterys, vartojančios hormonines kontracepcijos priemones, turi taip pat naudoti barjerinį metodą.

Pacientai vyrai, kurie turi lytinių santykių su nėščiomis, galimai pastojusiomis arba pastoti galinčiomis partnerėmis, lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi Vijoice metu ir dar bent 1 savaitę po vartojimo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie alpelisibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tačiau alpelisibo veikimo mechanizmas rodo įgimtų apsigimimų riziką. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Vijoice negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti alpelisibu.

Prieš pradėdant skirti gydymą Vijoice vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo testus ir sužinoti jų rezultatus.

Žindymas

Nežinoma, ar alpelisibo išsiskiria į gydytų moterų pieną.

Kadangi gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, moterims nerekomenduojama žindyti gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Vijoice dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie alpelisibo poveikį vaisingumui nėra. Remiantis su gyvūnais atliktų kartotinių dozių toksiškumo ir vaisingumo tyrimų duomenimis, alpelisibas gali pažeisti vyrų ir vaisingo amžiaus moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vijoje gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Suaugusiems pacientams, onkologinėje praktikoje gydytiems apelisibu, pasireiškė nuovargis ir neryškus matymas; šie simptomai taip pat gali pasireikšti pacientams, vartojantiems Vijoje. Pacientams reikia nurodyti, kad atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus tais atvejais, kai gydymosi metu jiems pasireiškia nuovargis ar neryškus matymas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) suaugusiems pacientams, įtrauktiems į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus, buvo hiperglikemija (27,8 %), viduriavimas (27,8 %), galvos skausmas (22,2 %), stomatitas (16,7 %), alopecija (16,7 %), dermatitas (16,7 %), odos sausmė (16,7 %) ir pykinimas (11,1 %). 3-4-ojo laipsnių NRV buvo sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje (11,1 %), dehidratacija (5,6 %), padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (5,6 %) ir padidėjusi gliukozės koncentracija (5,6 %). Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo dehidratacija (5,6 %) ir hiperglikemija (5,6 %). Dėl pasireiškusios NRV alopecijos (visų sunkumo laipsnių) prireikė sumažinti vaistinio preparato dozę (5,6 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (5,6 %), pykinimas (5,6 %), gleivinių sausumas (5,6 %) ir galvos skausmas (5,6 %).

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) vaikų populiacijos pacientams, įtrauktiems į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus, buvo stomatitas (23,1 %) ir viduriavimas (12,8 %). Nebuvo nustatyta nė vienos 3-4-ojo laipsnių NRV. Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo vėmimas (2,6 %) ir dehidratacija (2,6 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (2,6 %) ir dehidratacija (2,6 %).

Dažniausiai pasireiškusios NRV (visų sunkumo laipsnių) vaikų populiacijos pacientams, įtrauktiems į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą, buvo pilvo skausmas (33,7 %), galvos skausmas (30,3 %), viduriavimas (28,1 %) ir vėmimas (24,7 %). 3-4-ojo laipsnių NRV buvo padidėjęs lipazės aktyvumas (3,4 %), sumažėjęs apetitas (1,1 %) ir viduriavimas (1,1 %). Sunkios NRV (visų sunkumo laipsnių) buvo viduriavimas (1,1 %), galvos skausmas (1,1 %) ir išbėrimas (1,1 %). Dėl pasireiškusios NRV laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą prireikė 9,0 % pacientų; dažniausiai pasireiškusios NRV, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo vėmimas (2,2 %), išbėrimas (2,2 %) ir viduriavimas (2,2 %). NRV (visų sunkumo laipsnių), dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo alopecija (2,2 %) ir sumažėjęs apetitas (1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pagrįstas retrospektyvinių medicininių dokumentų peržiūros tyrimų, atliktų su 18 suaugusiais pacientais ir 39 vaikais, kurie buvo gydomi apelisibu vilties programų metu, jiems skiriant pradinę 250 mg dozę suaugusiems ir 50 mg dozę vaikams, duomenimis. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 42 mėnesiai (intervalas: 3,4–74,8 mėnesio). Nepageidaujamų reakcijų sąrašas taip pat pagrįstas II fazės intervencinio klinikinio tyrimo su 89 vaikų populiacijos pacientais duomenimis (įskaitant 82 pacientus nuo 6 iki < 18 metų ir 7 pacientus nuo 2 iki < 6 metų), kai jiems buvo skiriama pradinė 50 mg apelisibo dozė, o ekspozicijos trukmės mediana buvo maždaug 30 mėnesių. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV pateiktos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos NRV atitinkama dažnio kategorija apibūdinama taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

8 lentelė Vijoje vartojusiems pacientams nustatytos NRV

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą	EPIK-P1 ir EPIK-P3* retrospektyvinio laikotarpio apibendrinti duomenys		EPIK-P2 ¹	Didžiausia dažnio kategorija suaugusiems pacientams ir vaikams
	Suaugę pacientai N = 18	Vaikai N = 39	Vaikai ² N = 89	
	Visų laipsnių n (%)	Visų laipsnių n (%)	Visų laipsnių n (%)	
Imuninės sistemos sutrikimai				
Padidėjęs jautrumas [#]	-	-	-	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai				
Hiperglikemija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Labai dažnas
Sumažėjęs apetitas	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Labai dažnas
Dehidratacija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai				
Galvos skausmas	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai				
Viduriavimas	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Labai dažnas
Vėmimas	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Labai dažnas
Stomatitas ⁴	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Labai dažnas
Pykinimas	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Labai dažnas
Pilvo skausmas	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				
Išbėrimas ³	-	-	10 (11,2)	Labai dažnas
Dermatitas ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Labai dažnas
Odos sausmė	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Labai dažnas
Alopecija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Labai dažnas
Aknė ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Dažnas
Niežulys	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				
Gleivinių sausumas ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Dažnas

Tyrimai⁷				
Sumažėjusi fosfatų koncentracija kraujyje	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Labai dažnas
Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Labai dažnas
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Labai dažnas
Padidėjusi glikozilinto hemoglobino koncentracija ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Labai dažnas
Padidėjusi gliukozės koncentracija	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Labai dažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Labai dažnas

Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 4.03.

¹ EPIK-P2 duomenys apima gydymo alpelisibu laikotarpį, įskaitant vaikų populiacijos pacientus, kuriems buvo skirta bent viena alpelisibo dozė, įskaitant ir pacientus, kuriems po 16 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo laikotarpio vietoje placebo buvo paskirta alpelisibo.

² Hiperglikemija: įskaitant hiperglikemiją, padidėjusią glikozilinto hemoglobino koncentraciją ir padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje.

³ Išbėrimas: įskaitant išbėrimą, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą ir papulinį išbėrimą. Išbėrimas nustatytas 13,8 % suaugusių pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze EPIK-P2 tyrimo metu.

⁴ Dermatitas: įskaitant dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą ir egzemą.

⁵ Aknė: įskaitant aknę ir į aknę panašų dermatitą.

⁶ Gleivinių sausumas: įskaitant burnos sausumą bei išorinių lytinių organų ir makšties sausumą.

⁷ Laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimų dažnis rodo pacientų dalį, kuriems nustatytas prasčiausias laboratorinio tyrimo rodmuo po vaistinio preparato vartojimo pradžios.

⁸ Šiam rodmeniui buvo naudotos koreguotosios kalcio reikšmės.

⁹ Neturima laipsniavimo pagal CTCAE duomenų.

¹⁰ Padidėjęs lipazės aktyvumas nustatytas 23,8 % suaugusių pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze EPIK-P2 tyrimo metu.

* Keturiasdešimt pacientų, dalyvavusių EPIK-P3 tyrime, buvo tęsiamas gydymas alpelisibu prospektyvinio laikotarpio metu. Papildomi saugumo savybių duomenys, gauti atlikus 3 metų trukmės EPIK-P3 tyrimo prospektyvinio laikotarpio analizę, kai papildomos ekspozicijos trukmės mediana buvo 39,1 mėnesio (intervalas: 17–42 mėnesiai), neparodė papildomų NRV ar kliniškai reikšmingų laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių.

Atsižvelgta į nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, nustatytas ir ne EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 saugumo duomenų populiacijoje. Dažnio kategorija apskaičiuota iš EPIK-P2 tyrimo duomenų, remiantis 2009 m. PCS gairių 4.8 skyriumi „Nepageidaujamos reakcijos iš spontaninių pranešimų“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos virškinimo trakto sutrikimus lemiančios reakcijos

Pacientams, kurie buvo įtraukti į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus ir kuriems pasireiškė bent vienas viduriavimo atvejis (10/57), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio viduriavimo pasireiškimo pradžios mediana suaugusiems pacientams ir vaikams buvo atitinkamai 61,3 savaitės (intervalas: 3,3–123,1 savaitės) bei 12,4 savaitės (intervalas: 2,4–133,4 savaitės). 2-ojo laipsnio (didžiausio laipsnio) viduriavimo atvejų nustatyta 2,6 % vaikų populiacijos pacientų. Vaistinių preparatų nuo viduriavimo, siekiant suvaldyti simptomus, buvo paskirta 11,1 % suaugusių pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacijos pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir kuriems pasireiškė bent vienas viduriavimo atvejis (25/89), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio viduriavimo pasireiškimo pradžios mediana buvo 14,1 savaitės (intervalas: 0,1–71,1 savaitės). 2-ojo laipsnio ir 3-iojo laipsnio viduriavimo atvejų nustatyta atitinkamai 3,4 % ir 1,1 % pacientų. Didžiausias sunkumo laipsnis buvo 3-iasis laipsnis. Vaistinių preparatų nuo viduriavimo, siekiant suvaldyti simptomus, buvo paskirta 13,5 % vaikų (žr. 4.2 skyrių).

Alopecija

Suaugusiems pacientams, kurie buvo įtraukti į retrospektyvinius medicininių dokumentų peržiūros tyrimus ir kuriems pasireiškė bent vienas alopecijos atvejis (3/18), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio alopecijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 31,6 savaitės (intervalas: 13,0–34,0 savaitės). Suaugusiems pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir, kuriems buvo skirtas gydymas nerekomenduojama 125 mg alpelisibo doze alopecija pasireiškė 36,3 % pacientų.

Vaikų populiacijos pacientams, kurie buvo įtraukti į II fazės intervencinį klinikinį tyrimą ir kuriems pasireiškė bent vienas alopecijos atvejis (11/89), laiko iki bet kurio sunkumo laipsnio alopecijos pasireiškimo pradžios mediana buvo 40,4 savaitės (intervalas: 3,6–110,6 savaitės).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Su vaistinio preparato perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos onkologinėmis ligomis sirgusiems pacientams, atitiko žinomas alpelisibo saugumo savybes ir pasireiškė kaip hiperglikemija, pykinimas, astenija bei išbėrimas.

Valdymas

Visais perdozavimo atvejais prireikus reikia paskirti bendrųjų simptominio ir palaikomojo gydymo priemonių. Vijoice priešnuodis nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriai, ATC kodas – L01EM03.

Veikimo mechanizmas

Alpelisibas yra α -specifinis I klasės fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K α) inhibitorius. *In vitro* ir *in vivo* modeliuose nustatyta, kad aktyvinančios mutacijos gene, kuris koduoja katalizuojantį PI3K α -subvienetą (PIK3CA), lemia PI3K α ir AKT signalų perdavimo mechanizmo suaktyvinimą, ląstelių transformaciją bei navikų atsiradimą.

Nustatyta, kad somatinės aktyvinančios PIK3CA geno mutacijos, lemiančios mozaikinį genotipą, skatina audinių išvešėjimo ir apsigimimų spektro sutrikimus, kuriuos sudaro plati klinikiniais požymiais atpažįstamų sutrikimų grupė, žinoma kaip PROS.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

EPIK-P1

Vijoice poveikis buvo įvertintas atlikus retrospektyvinį medicininių dokumentų peržiūros tyrimą 57 pacientams, kurie buvo 2 metų amžiaus ir vyresni, sirgo PROS bei kuriems Vijoice buvo skirtas vilties programų metu. Analizuoti pacientai, kuriems nustatytas klinikinis PROS pasireiškimas, kuris, gydančio gydytojo vertinimu, buvo sunkus ar pavojingas gyvybei, kai buvo būtina skirti gydymą. Pacientams turėjo būti dokumentuota PIK3CA geno mutacija.

Į EPIK-P1 tyrimą buvo įtraukta 18 suaugusių pacientų, kuriems skirta rekomenduojama 250 mg Vijoice dozė. Į šį tyrimą taip pat buvo įtraukti 39 vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), iš kurių 35 pacientams buvo skirta rekomenduojama pradinė 50 mg Vijoice dozė. Šio tyrimo metu dvidešimt penkiems procentams (25,6 %) vaikų prireikė bent vieną kartą padidinti Vijoice dozę.

Įtraukimo į tyrimą metu pacientų amžiaus mediana buvo 14 metų (intervalas: 2–50 metų). 19,3 % pacientų buvo nuo 2 iki < 6 metų, 21,1 % buvo nuo 6 iki < 12 metų, 28,1 % buvo nuo 12 iki < 18 metų, o 31,6 % buvo $\geq$ 18 metų; 57,9 % buvo moteriškosios lyties. 93,0 % iš į šį tyrimą įtrauktų pacientų buvo nustatytas įgimtas audinių išvešėjimas, o 7,0 % nustatytas ankstyvoje vaikystėje prasidėjęs audinių išvešėjimas. Pacientams nustatytas heterogeninis PROS pasireiškimas, įskaitant įgimtą lipomatozinio audinių išvešėjimo, kraujagyslių malformacijų, epidermio apgamų ir skoliozės, skeleto ir stuburo anomalijų sindromą (angl. *congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome, CLOVES*; 73,7 %), megalencefalijos, kapiliarų malformacijos ir polimikrogirijos sindromą (angl. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria, MCAP*; 14,0 %), Klippel-Trenaunay sindromą (KTS; 8,8 %), veidą infiltruojančią lipomatozę (angl. *facial infiltrating lipomatosis, FIL*; 5,3 %), megalencefalijos ir kapiliarų malformacijos sindromą (angl. *megalencephaly-capillary malformation, MCM*; 1,8 %) bei kitus audinių išvešėjimo pasireiškimus (3,5 %). Septyniems procentams (7,0 %) pacientų nustatytas gretutinis CLOVES ir MCAP pasireiškimas.

Vijoje ekspozicijos trukmės mediana buvo 18,1 mėnesio (intervalas: 3,4–49,9 mėnesio) visiems pacientams, 19,2 mėnesio (intervalas: 8–49,9 mėnesio) suaugusiems pacientams bei 18 mėnesių (intervalas: 3,4–41,8 mėnesio) vaikams. Septyniadesimt devyniems procentams (78,9 %) visų pacientų, 83,3 % suaugusių pacientų bei 76,9 % vaikų Vijoje buvo skiriamas ilgiau kaip 12 mėnesių.

Pagrindinė šio tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kuriems po 24 savaičių buvo nustatytas radiologinis atsakas, įvertintas nepriklausomo centrinio radiologinių vaizdų peržiūros komiteto (angl. *independent central radiology review, ICRR*); šis atsakas buvo apibrėžiamas kaip pasiektas $\geq$ 20 % sumažėjęs suminis visų išmatuojamų tikslinių pažaidų (1–3 pažaidų) tūris, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, su sąlyga, jog nė viena atskira tikslinė pažaida nepadidėjo $\geq$ 20 % nuo pradinių reikšmių, nebuvo nustatyta nė tikslinių pažaidų progresavimo bei neatsirado naujų pažaidų.

Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo šios: atsako trukmė, apibrėžiama kaip laikas nuo pirmojo dokumentuoto atsako iki pirmojo dokumentuoto ligos progresavimo arba mirties dėl bet kurios priežasties datos.

Veiksmingumo rezultatai suaugusiems pacientams, vaikams ir visiems pacientams pateikti 9 lentelėje. Pirminė analizė buvo atlikta efektyvumo populiacijos pogrupyje (N = 37), kurį sudarė 32 pacientai, kuriems buvo žinomas atsakas po 24 savaičių (išsami atvejų analizė).

9 lentelė EPIK-P1 tyrimo veiksmingumo rezultatų santrauka

Veiksmingumo rodmenys	Suaugę pacientai	Vaikai	Visi pacientai
Pirminė analizė^{1,2}			
Pacientai, kuriems po 24 savaičių pasiektas atsakas, % (n/N) ³	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % PI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Atsako trukmė (AT)			
Mediana mėnesiais (intervalas)	NP (2,8+; 29,7+)	NP (0,03+; 42,9+)	NP (0,03+; 42,9+)
% $\geq$ 6 mėnesiai	40	71	58
% $\geq$ 12 mėnesių	20	71	50
NP – nepasiekta			
+ – koreguoti stebėjimo duomenys			
¹ Tyrimo pradžioje 81 % pacientų nustatyta 1 tikslinė pažaida, 16 % nustatytos 2 tikslinės pažaidos, o 3 % nustatytos 3 tikslinės pažaidos.			
² Nustatyta ICRR komiteto.			

Dviem vaikams praėjus 24 savaitėms prirėkė atlikti chirurginę operaciją dėl klinikinio ligos progresavimo (nepatvirtinto radiologiniais tyrimais). Šio tyrimo metu nė vienam Vijoje vartojusiam pacientui nebuvo nustatyta naujų pažaidų. Tyrimo pabaigoje 91,2 % visų pacientų (88,9 % suaugusių pacientų ir 92,3 % vaikų) vis dar vartojo Vijoje.

EPIK-P3

EPIK-P3 yra II fazės, daugiacentris, atvirasis, intervencinis tyrimas (kai prieš tai buvo retrospektyvinis neintervencinis laikotarpis) su suaugusiais pacientais ir vaikais, kuriems nustatyta sunkių ar gyvybei pavojingų PROS komplikacijų bei kurie buvo gydyti Vijoice vilties programų metu, dalyvavo EPIK-P1 tyrime ir tęsė gydymą alpelisibu po EPIK-P1 tyrimo pabaigos. Tai buvo daugiausia saugumo tyrimas, į kurį, kaip antrinės vertinamosios baigtys, buvo įtraukti kai kurie efektyvumo rezultatai. Vijoice vartojimo trukmės mediana buvo 6,7 metų (diapazonas nuo: 0,4 iki 9,5).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vijoice tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis PROS gydymo indikacijai pagal pediatriinių tyrimų planą (PIP) P/0412/2022 patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginis patvirtinimas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Alpelisibo plėvele dengtų tablečių farmakokinetinės savybės buvo ištirtos 2 metų ir vyresniems pacientams, kurie sirgo PROS ir kuriems vaistinio preparato buvo skiriama per burną nuo 50 mg iki 250 mg paros dozėmis valgio metu.

Absorbcija

Alpelisibo skiriant per burną valgio metu, laiko iki didžiausiosios koncentracijos plazmoje susidarymo (T_{max}) mediana buvo 3,0 valandos. Maistas įtakoja alpelisibo absorbciją, kai skiriamos didelės dozės, todėl Vijoice reikia vartoti iškart po valgio kasdien maždaug tuo pačiu metu (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

Santykinis biologinis prieinamumas

Nebuvo įrodyta, kad susmulkinta plėvele dengta tabletė, skiriama geriamosios suspensijos vandenyje pavidalu, būtų biologiškai ekvivalentiška nepažeistai plėvele dengtai tabletei. Tačiau palyginamojo santykinio biologinio prieinamumo tyrimo duomenimis, skiriant onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams rekomenduojamą 300 mg dozę, susmulkintos suspensijos ekspozicija buvo panaši į nepažeistų tablečių ekspoziciją (C_{max} santykis 1,00; AUC santykis 0,96), o tai rodo kliniškai nereikšmingus ekspozicijos skirtumus.

Alpelisibo 50 mg granulės yra biologiškai ekvivalentiškos alpelisibo 50 mg plėvele dengtomis tabletėms, jų skiriant po nedaug riebalų turinčio nekaloringo maisto, o tai rodo, jog nėra kliniškai reikšmingo alpelisibo absorbcijos iš šių dviejų farmacinių formų greičio ir masto skirtumo, kai jų skiriama valgio metu.

Maisto įtaka

Alpelisibo absorbciją veikia gausiai vartojamas maistas. Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 300 mg alpelisibo dozę per burną (kuri rekomenduojama onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams) buvo nustatyta, kad vartojant su labai riebiu kaloringu maistu AUC_{inf} rodmuo padidėjo 73 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 84 %, vartojant su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu AUC_{inf} rodmuo padidėjo 77 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 145 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius. Pavalgius išsiskiria tulžis bei didėja vaistinio preparato tirpumas virškinimo trakto tulžyje, nepriklausomai nuo maiste esančių riebalų ar kalorijų kiekio, ir tuo būtų galima paaiškinti maisto įtaką.

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos maisto įtakos alpelisibo farmakokinetinėms savybėms, kai buvo skiriama vienkartinė 50 mg alpelisibo dozė per burną granulių pavidalu kartu su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu, lyginant su rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgius.

Pasiskirstymas

Alpelisibas vidutiniškai stipriai jungiasi prie plazmos baltymų, ir jo laisvoji frakcija sudaro 10,8 %, nepriklausomai nuo koncentracijos. Alpelisibas vienodai pasiskirsto tarp eritrocitų ir plazmos, o jo pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykio vidurkis *in vivo* yra 1,03. Kadangi alpelisibas yra žmogaus vaistinių preparatų šalinimo nešiklių substratas, nesitikima, kad vaistinis preparatas prasiskverbtų pro žmonių hematoencefalinį barjerą. Per burną vartojamo alpelisibo pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (V_{ss}/F) buvo apskaičiuotas modeliuojant populiacijos FK duomenis ir referentiniam PROS sergančiam pacientui (moteriškos lyties, su normalia inkstų funkcija, 61 kg svorio) yra apytiksliai 136 litrai.

Biotransformacija

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad svarbiausias metabolizmo mechanizmas yra hidrolizės metabolito BZG791 susidarymas vykstant cheminei ir fermentinei amido grupės hidrolizei; metabolizme dalyvauja CYP3A4 izofermentas tarpininkaujamas hidroksilinimo. Alpelisibo hidrolizė vyksta sistemiškai tiek dėl cheminio medžiagos irimo, tiek ir vykstant fermentinei hidrolizei dalyvaujant visuotinai ekspresuojamiems didelio pajėgumo fermentams (esterazėms, amidazėms, cholinesterazėms), neapsiribojant tik kepenimis. Dėl CYP3A4 poveikio susidarantys metabolitai ir gliukuronidai sudarė ~15 % suvartotos dozės kiekio; o BZG791 metabolitas sudarė ~40-45 % suvartotos dozės kiekio. Likusi vaistinio preparato dozės dalis, kuri buvo nustatyta kaip nepakitęs alpelisibas šlapime ir išmatose, buvo taip pat pašalinta nepakitusio arba neabsorbuoto alpelisibo pavidalu.

Eliminacija

Alpelisibo pusinės eliminacijos laikas buvo apskaičiuotas atlikus populiacijos FK duomenų modeliavimą, ir referentiniam PROS sergančiam pacientui (moteriškos lyties, su normalia inkstų funkcija, 61 kg svorio) jis yra 7,7 valandos.

Žmogaus masės-balanso tyrimo duomenimis, vaistinio preparato skiriant per burną alpelisibas ir jo metabolitai pirmiausia buvo rasti išmatose (81,0 %), kaip alpelisibas arba kaip BZG791 metabolitas. Šalinimas su šlapimu buvo nereikšmingas (13,5 %), o šiuo būdu buvo šalinamas ir nepakitęs alpelisibas (2 %). Paskyrus vienkartinę $[^{14}C]$ -žymėto alpelisibo dozę per burną, 94,5 % bendrosios suvartotos radioaktyviosios dozės buvo pašalinama per 8 dienas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad vaistinio preparato farmakokinetika yra tiesinė, priklausanti nuo dozės ir vartojimo laiko (kai valgio metu buvo skiriamos nuo 30 mg iki 450 mg dozės). Skiriant kartotines dozes nustatyta, kad alpelisibo ekspozicija (AUC) pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis yra tik nedaug didesnė nei ekspozicija po vienkartinės dozės vartojimo, o vaistinio preparato skiriant kasdien nustatytas vidutinis akumuliacijos santykis yra 1,3–1,5.

Metabolinė sąveika

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo duomenimis, paskyrus kartotines 300 mg alpelisibo dozes kartu su vienetine jautrių CYP3A4 (midazolamo), CYP2C8 (repaglinido), CYP2C9 (varfarino), CYP2C19 (omeprazolo) ir CYP2B6 (bupropiono) substratų doze, kaip kokteilį, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų FK sąveikų. Dėl mažos duomenų imties apie CYP2B6 substratą (bupropioną), informacija turi būti vertinama atsargiai.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su kartotinėmis 300 mg alpelisibo dozėmis pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai vidutiniškai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas. Tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su jautriu CYP3A4 ir P-gp substratu everolimuzu tyrimo duomenimis, pacientų, sergančių pažengusiais solidiniais navikais, AUC rodmuo sumažėjo 11,2 %. Kliniškai reikšmingų pokyčių dėl vaistinio preparato sąveikos su CYP3A4 substratais nesitikima.

CYP3A4 induktoriai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, kartu paskyrus alpelisibo ir rifampicino, stipraus CYP3A4 induktoriaus, buvo nustatyta, kad pasireiškia kliniškai reikšminga FK sąveika tarp alpelisibo ir CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika dėl poveikio nešikliams

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis negalima atmesti, kad terapines vaistinio preparato dozes vartojantiems pacientams alpelisibas (ir [arba] jo metabolitas BZG791) gali slopinti inkstų organinių anijonų nešiklį OAT3.

Nustatyta, kad alpelisibui *in vitro* būdingas tik silpnas slopinamasis poveikis visuotinai ekspresuojamiems vaistinių preparatų šalinimo nešikliams (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), tirpinių šalinimo nešikliams kepenų ląstelėse (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ir tirpinių šalinimo nešikliams inkstuose (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kadangi nesujungto vaistinio preparato sisteminės koncentracijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (arba koncentracijos kepenų ląstelėse), susidarančios vartojant tiek terapinę dozę, tiek ir didžiausią toleruojamą dozę, yra reikšmingai mažesnės nei eksperimentų metu nustatytos nesujungtos medžiagos slopinamojo poveikio konstantos arba IC_{50} , tai toks slopinamasis poveikis neturės klinikinės reikšmės. Kadangi žarnų spindyje susidaro didelė alpelisibo koncentracija, įtakos žarnyno nešikliams P-gp ir BCRP visiškai atmesti negalima.

Ypatingosios populiacijos

Amžiaus ir lyties įtaka

Remiantis populiacijos FK duomenų analize, atlikta su suaugusių vėžiu sergančių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų duomenimis, nesitikima, jog dėl amžiaus ar lyties įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Kūno svorio įtaka

Remiantis populiacijos FK duomenų analize, atlikta su suaugusių vėžiu sergančių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų duomenimis, rodo, kad alpelisibo tariamasis klirensas ir pasiskirstymo tūris didėja didėjant kūno svoriui. Todėl vartojant tą pačią dozę, mažesnis kūno svoris yra susijęs su didesne sisteminė ekspozicija, o didesnis kūno svoris – su mažesne ekspozicija. Remiantis turimais duomenimis, šio poveikio dydis nelaikomas kliniškai reikšmingu, todėl suaugusiems pacientams, sergantiems PROS, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Stebimi pusiausvyrinės koncentracijos FK duomenys vaikams, sergantiems PROS, rodo aiškų kūno svorio poveikį alpelisibo ekspozicijai. Vaikams nuo 6 iki < 18 metų, vartojusiems 50 mg alpelisibo dozę vieną kartą per parą, vidutinis pusiausvyrinės koncentracijos AUC_{24h} rodmuo sumažėjo nuo maždaug 7 250 ng·h/ml < 30 kg sveriantiems pacientams iki 2 540 ng·h/ml ≥ 60 kg sveriantiems pacientams (sumažėjimas ≈ 65 %), o vidutinė $C_{max,ss}$ sumažėjo nuo maždaug 747 ng/ml iki 300 ng/ml (sumažėjimas ≈ 60 %).

Alpelisibo farmakokinetinės savybės jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtos.

Senyvi asmenys

Remiantis vėžiu sergančių pacientų ir PROS sergančių pacientų populiacijos FK analize, atlikta su 174 pacientų, kurie sirgo vėžiu ir kurie buvo 65 metų ar vyresni (didžiausias amžius buvo 87 metai), duomenimis, nesitikima kliniškai reikšmingos amžiaus įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai. Neturima FK duomenų senyviems PROS sergantiems pacientams.

Rasės ar etninė grupė

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK analize, atlikta su 542 baltodžių pacientų, 107 azijiečių, 12 juodaodžių ar afroamerikiečių, 21 kitos rasės paciento ir 15 nežinomos rasės pacientų duomenimis, nustatyta, jog rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai.

Remiantis vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK analize, atlikta su 105 ispaniškosios ar lotynų amerikiečių etninės grupės pacientų, 523 ne ispaniškosios ar lotynų amerikiečių etninės grupės pacientų bei 69 nežinomos etninės grupės pacientų duomenimis, nustatyta, jog etninė grupė neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis farmakokinetikos savybių tyrimo su suaugusiais pacientais, kuriems buvo normali ar sutrikusi kepenų funkcija, duomenimis nustatyta, jog vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas neturi kliniškai reikšmingos įtakos alpelisibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausioji alpelisibo ekspozicija buvo panaši į nustatytą sveikiems tiriamiesiems asmenims ($C_{\max}$ GVS [geometrinių vidurkių santykis] = 1,00), o bendroji alpelisibo ekspozicija buvo maždaug 26 % didesnė (AUC_{last} GVS = 1,26, AUC_{inf} GVS = 1,25).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikta vėžiu sergančių suaugusių pacientų bei PROS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų populiacijos FK duomenų analizė, į kurią įtraukti 433 pacientų su normalia inkstų funkcija (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis $[aGFR] \geq 90$ ml/min./1,73 m²) / (kreatinino klirensas $[KrCl] \geq 90$ ml/min.), 198 pacientų su nesunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($aGFR$ nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m²) / ($KrCl$ nuo 60 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir 66 pacientų su vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($aGFR$ nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m²) duomenys. Šios analizės metu nustatyta, kad nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos alpelisibo ekspozicijai, kad reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę. Neturima FK duomenų pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Dauguma pastebėtų alpelisibo sukiamų poveikių buvo susiję su farmakologiniu alpelisibo, kaip p110 α -specifinio PI3K mechanizmo inhibitoriaus, veikimu; pavyzdžiui, tai turi poveikį gliukozės homeostazei (dėl to pasireiškia hiperglikemija) ir didina kraujospūdžio padidėjimo riziką. Pagrindiniai organai, kuriems pasireiškia nepageidaujami reiškiniai, yra kaulų čiulpai, limfinis audinys, kasa ir kai kurie abiejų lyčių gyvūnų dauginimosi organai. Su nuo 8 savaičių iki 10 savaičių amžiaus žiurkėmis atliktų 4 savaičių ar 13 savaičių kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų duomenimis, buvo nustatytas degeneraciją sukeliantis poveikis kandžiams ir kaulų augimo plokštelėms. 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų duomenimis nustatyta nepageidaujamo poveikio nesukėlusį vaistinio preparato koncentraciją (angl. *no observed adverse effect level*, *NOAEL*) lėmė tokia ekspozicija, kuri buvo atitinkamai 1,3 karto ir 2,5 karto didesnė nei apskaičiuotoji ekspozicija (AUC) suaugusiems pacientams ir vaikams, susidaranti jiems skiriant rekomenduojamas 250 mg ir 50 mg paros dozes. 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu pasiektos ekspozicijos buvo atitinkamai 0,2 karto ir 0,3 karto, lyginant su apskaičiuotomis ekspozicijomis (AUC) suaugusiems pacientams ir vaikams, susidarantioms jiems skiriant rekomenduojamas 250 mg ir 50 mg paros dozes. Nutraukus vaistinio preparato skyrimą nepageidaujamas poveikis kaulų čiulpsams, kaulų augimo plokštelėms, kandžiams ir limfiniam audiniui paprastai yra grįžamojo pobūdžio. Poveikis kasai ir dauginimosi organams visiškai nepaėjo, tačiau buvo nustatyta grįžamojo pobūdžio tendencija. Žvalgomųjų tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyta uždegiminių odos pokyčių. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyti nepageidaujami reiškiniai skiriant kliniškai reikšmingas dozes (AUC).

Farmakologinio saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai duomenys

In vitro atlikto tyrimo duomenimis, nustatytas hERG kanalų slopinimas (IC₅₀ rodmuo buvo 9,4 μ M, atitinkantis maždaug 4,2 μ g/ml laisvojo vaistinio preparato koncentraciją), kai vaistinio preparato koncentracijos buvo atitinkamai maždaug 21 kartą ir maždaug 31 kartą didesnės nei apskaičiuotosios didžiausios nesujungto alpelisibo koncentracijos plazmoje žmonėms, susidarantioms skiriant didžiausias rekomenduojamas alpelisibo dozes suaugusiems pacientams ir vaikams, t. y. atitinkamai 250 mg paros dozę suaugusiems ir 50 mg paros dozę nuo 2 iki 5 metų vaikams. Tyrimų su šunimis duomenimis, susijusio poveikio širdies elektrofiziologijai nepastebėta.

Kancerogeninis ir genotoksinis poveikis

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo metu, alpelisibas nesukėlė kancerogeninio poveikio, kai buvo skiriama kasdien 4 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozė (maždaug 0,3 karto didesnė už klinikinę ekspoziciją pacientams, vartojantiems didžiausią rekomenduojamą 250 mg per parą dozę, vertinant pagal AUC rodmenis), kuri buvo suliečiama naudojant per burną įvestą zondą.

Įprastinių genotoksinio alpelisibo poveikio *in vitro* tyrimų rezultatai buvo neigiami. Alpelisibas nebuvo genotoksiškas su žiurkėmis atlikto kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, kuriame buvo integruoti mikrobranduolių analizės duomenys, kai ekspozicijos buvo atitinkamai maždaug iki 2,6 karto ir 5,0 karto didesnės už apskaičiuotąją ekspoziciją (AUC) žmonėms, vartojusiems rekomenduojamas 250 mg arba 50 mg alpelisibo paros dozes.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenys parodė, kad alpelisibo skiriant per burną organogenezės metu pasireiškė toksinis poveikis embrionams ir vaisiams bei teratogeninis poveikis. Alpelisibui veikiant prenataliniu laikotarpiu žiurkėms ir triušiams, nustatyti padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, sumažėję vaisių svoriai ir padidėjęs vaisių apsigimimų (išsiplėtusių galvos smegenų skilvelių, sumažėjusio kaulų kaulėjimo ir skeleto apsigimimų) dažnis tuomet, kai ekspozicijos buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti vidutinės ekspozicijos, tikėtinos suaugusiems pacientams vartojant 250 mg per parą alpelisibo dozę, o tai rodo galimą klinikinę reikšmę.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatyti nepageidaujami reiškiniai dauginimosi organams, pavyzdžiui, nustatyta makšties ar gimdos atrofijos ir rujos ciklo pokyčių atvejų žiurkėms, sumažėjusio prostatos ir sėklidžių svorio atvejų žiurkėms ir šunims bei prostatos atrofijos atvejų šunims, kai susidariusios ekspozicijos atitiko kliniškes žmonėms skiriamas vaistinio preparato dozes (vertinant pagal AUC rodmenis).

Su žiurkių patiniais ir patelėmis atliktų vislumo tyrimų metu buvo pastebėtas panašus poveikis vaisingumui. Patelėms buvo pastebėtas padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, dėl kurio sumažėjo implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičius tuomet, kai susidariusi ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija, suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg paros dozę. Patinų vislumas ir reprodukcinė funkcija, įskaitant spermatozoidų skaičių ir judrumo parametrus, nepakito, kai susidariusi ekspozicija buvo maždaug lygi apskaičiuotai žmonėms susidaranti ekspozicijai (AUC), suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg paros dozę. Tačiau, pagalbinių liaukų svoriai (sėklinių pūslelių, prostatos) sumažėjo ir mikroskopiškai koreliavo su atrofija ir (arba) sumažėjusia sekrecija atitinkamai prostatoje ir sėklinėse pūslelėse, kai susidariusios ekspozicijos (AUC) atitiko ar buvo mažesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija, suaugusiems vartojant rekomenduojamą 250 mg per parą paros dozę.

Fototoksinis poveikis

Atlikus *in vitro* fototoksinio poveikio tyrimą su pelių Balb/c 3T3 fibroblastų ląstelių linijomis, nebuvo nustatyta jokio reikšmingo alpelisibo sukeliama fototoksinio poveikio.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

9 savaičių trukmės toksiškumo tyrime su 7 dienų amžiaus žiurkių jaunikliais, 6 mg/kg kūno svorio per parą dozė, sukelianti nepageidaujamą poveikį (NOAEL), lėmė mažesnę ekspoziciją (AUC) nei vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 50 mg per parą dozę. Skiriant 20 mg/kg kūno svorio per parą dozę (2,2–4,2 karto didesnę už numatomą ekspoziciją [AUC] vaikams, vartojantiems rekomenduojamą 50 mg per parą dozę), buvo pastebėti neigiami ir negrįžtami poveikiai inkstams, įskaitant minimalų ar vidutinio sunkumo kraujagyslių ir perivaskulinių ekstraląstelinio matrikso kaupimą padidėjimą smulkiose kraujagyslėse bei minimalų ar vidutinio sunkumo tubulų degeneraciją ir regeneraciją inkstų papilėse bei medulėje. Atsigavimo laikotarpio pabaigoje buvo pastebėtos koreliuojančios minimaliai didesnės karbamido azoto koncentracijos. Todėl manoma, kad šie poveikiai neturės kliniškes reikšmės pacientams nuo 2 metų amžiaus, remiantis postnatalinio inkstų vystymosi tarprūšiniu palyginimu.

Be to, vartojant 20 mg/kg kūno svorio per parą dozę, buvo pastebėtas mažesnis kūno svoris ir sulėtėjęs kūno svorio priaugis, uždelstas lytinis brendimas patinams ir šlaunikaulio ilgio sumažėjimas. Kauluose (įskaitant augimo plokštelę) histopatologinių radinių nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Manitolis (E421)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė (E464)
Magnio stearatas (E470b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo paketėlyje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PET/aliuminio/PE (polietileno tereftalato/aliuminio/polietileno) folijos paketėliai.

Pakuotės, kuriose yra 28 paketėliai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Granulių paruošimo ir vartojimo per burną instrukcijos

Pacientams, kuriems paskirta 50 mg paros dozė, Vioice granules reikia skirti vienu iš toliau nurodytų būdų:

- išberkite vieno paketėlio turinį tiesiai ant liežuvio ir nurykite užgerdami maždaug 50–150 ml vandens. Prireikus, praskalaukite burną papildomu kiekiu vandens ir jį nurykite; įsitikinkite, kad burnoje neliko granulių dalelių;
- išberkite vieno paketėlio turinį į puodelį. Įpilkite 5–15 ml skysčio (tik vandens, pieno ar obuolių sulčių) arba įdėkite minkšto maisto (tik obuolių tyrės ar jogurto) ir nedelsdami suvartokite ar suduokite mišinį. Tuomet puodelį praskalaukite maždaug 10–40 ml to paties skysčio ar minkšto maisto ir skalavimo mišinį taip pat suvartokite nedelsiant, užtikrinant, kad būtų suvartota visa dozė. Jeigu puodelyje lieka dalelių, pakartokite šį veiksmą, kol bus suvartota visa dozė.

Jeigu mišinys nebuvo suvartotas per 2 valandas nuo jo paruošimo, jį reikia išmesti.

Granulių paruošimo ir vartojimo per maitinimo zondą instrukcijos

Pacientams, kuriems sutrikęs rijimas, Vioice galima skirti per maitinimo zondą.

Vioice granulės turi būti skiriamos per 8–12 Fr skersmens silikoninį ar poliuretaninį nazogastrinį zondą (didžiausias įvertintas zondo ilgis: 160 cm) arba per 12–24 Fr skersmens silikoninį skrandžio zondą (didžiausias įvertintas zondo ilgis – 3,5 cm) (žr. 4.2 skyrių).

Vioice granules reikia paruošti ir skirti vienu iš toliau nurodytų būdų:

- išberkite vieno paketėlio turinį į puodelį. Įpilkite 20 ml vandens ir išmaišykite šaukštu, kol susidarys mišinys. Mišinį ruošti tik su vandeniu;
- paruoštą mišinį iškart įtraukite iš puodelio į švirkštą ir jį suleiskite per maitinimo zondą;

- suleidus granules per maitinimo zondą, į tą patį puodelį įpilkite 20 ml vandens. Išmaišykite tirpalą tuo pačiu šaukštu, kad vėl susimaišytų likusios dalelės. Įtraukite puodelio turinį į tą patį švirkštą ir suleiskite jį per maitinimo zondą. Jeigu puodelyje lieka dalelių, pakartokite šį veiksmą;
- jeigu mišinys nebuvo suvartotas per 60 minučių nuo jo paruošimo, jį reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant toliau patvirtinti alpelisibo veiksmingumą, saugumą ir farmakokinetiką gydant suaugusiuosius ir vaikus, sergančius su PIK3CA susijusiu augimo sutrikimų spektru (PROS), registruotojas turi pateikti galutinius II fazės veiksmingumo vienos grupės tyrimo CBYL719F12202 (EPIK-P4) veiksmingumo, saugumo ir farmakokinetikos rezultatus.	2032 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės
Pakanka 28 dienoms, kai paros dozė yra 50 mg.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/001 28 plėvele dengtos tabletės po 50 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vijoice 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Vieną tabletę vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 125 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 125 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 125 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/002 28 plėvele dengtos tabletės po 125 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vijoice 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 125 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 125 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Vieną tabletę vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG IR 200 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vijoice 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg arba 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės po 50 mg
28 tabletės po 200 mg
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 250 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/003 28 plėvele dengtos tabletės po 50 mg + 28 plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG IR 200 MG
TABLETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg tabletės
Vijoice 200 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Abi spalvotoje eilutėje esančias tabletes vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG GRANULĖS PAKETĖLYJE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vijoice 50 mg granulės paketėlyje
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

28 paketėliai
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 50 mg**.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo paketėlyje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2042/004 28 paketėliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vijoice 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Vijoice 50 mg granulės
alpelisibum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vijoice 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vijoice 125 mg plėvele dengtos tabletės
Vijoice 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibas (*alpelisibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vijoice ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vijoice
3. Kaip vartoti Vijoice
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vijoice
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vijoice ir kam jis vartojamas

Kas yra Vijoice

Vijoice sudėtyje yra veikliosios medžiagos apelisibo, kuris priklauso fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Kam Vijoice vartojamas

Vijoice vartojamas gydyti suaugusius pacientus, paauglius bei 2 metų ir vyresnius vaikus, kuriems pasireiškia sunkus ar gyvybei pavojingas su PIK3CA mutacija susijęs audinių išvešėjimo spektro sutrikimas (angl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS*). PROS sudaro didelę grupę retų sutrikimų, kurie gali sukelti nekontroliuojamą tam tikrų kūno dalių išvešėjimą dėl tam tikrų PIK3CA vadinamo geno pokyčių (mutacijų).

Šis genas atsakingas už baltymo, kuris skatina organizmo ląsteles augti ir daugintis, gamybą. Dėl geno pokyčių šis baltymas pradeda veikti nereguliariai, ir dėl to organizmo ląstelės pradeda augti bei daugintis nenormaliu būdu.

Kaip Vijoice veikia

Vijoice veikia slopindamas fosfatidilinozitol-3-kinazėmis (PI3K) vadinamų fermentų (baltymų) poveikį. Šie fermentai padeda nenormalioms ląstelėms augti bei daugintis. Slopindamas šių fermentų poveikį Vijoice gali sulėtinti nekontroliuojamą nenormalių ląstelių augimą ir jų išplitimą bei padėti sumažinti išvešėjusius audinius ir pacientams pasireiškiančius šios ligos sukeltus požymius ir simptomus.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Vijoice veikia ar kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vioice

Atidžiai laikykitės visų gydytojo pateiktų nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šio pakuotės lapelio informacijos. Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vioice vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija alpelisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Vioice.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Vioice, jeigu Jums tinka kuri nors iš toliau nurodytų sąlygų:

- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškę sunkių alerginių reakcijų, įskaitant:
 - *Stevens-Johnson* sindromą (SJS, labai sunki reakcija su į gripą panašiais simptomais ir skausmingu išbėrimu, pažeidžiančiu odą, burną, akis ir lytinius organus),
 - daugiaformę eritemą (DE, odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinys arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai),
 - reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS, odos reakcija, pasireiškianti karščiavimu, veido patinimu, padidėjusiais limfmazgiais ir inkstų ar kepenų pažeidimu), arba
 - toksinę epidermio nekrolizę (TEN, sunki odos reakcija, kurios galimi simptomai yra odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas, išbėrimas);
- jeigu Jums yra arba kada nors anksčiau buvo padidėjęs cukraus kiekis kraujyje arba nustatytas diabetas (arba pasireiškia ar anksčiau pasireiškė padidėjusio cukraus kiekio požymių, tokių kaip pernelyg stiprus troškulys ir burnos sausumas, poreikis dažniau šlapintis nei įprasta, didesnis nei įprastai išskiriamas šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Vioice metu Jums pasireiškia bet kurių iš toliau nurodytų reiškinių:

- išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido arba gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva (tai galimi sunkių alerginių reakcijų požymiai);
- naujai pasireiškę ar pakitę kvėpavimo sutrikimai, tokie kaip pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, kosulys, pagreitėjęs kvėpavimo dažnis, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva, žagsėjimas (tai galimi ne infekcinės kilmės pneumonito arba pneumonijos požymiai);
- sustiprėjęs troškulys ir burnos sausumas, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta, nuovargis, padidėjęs apetitas mažėjant kūno svoriui, sumišimas, pykinimas, vėmimas, iš burnos sklindantis vaisių kvapas, pasunkėjęs kvėpavimas, sausa ar paraudusi oda, tai galimi padidėjusio cukraus kiekio kraujyje (hiperglikemijos) ir jos komplikacijų požymiai;
- išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, kartais pasireiškiantys kartu su karščiavimu (tai galimi požymiai šių odos būklių: *Stevens-Johnson* sindromo (SJS), daugiaformės eritemos (DE), reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) arba toksinės epidermio nekrolizės [TEN]);
- stiprus viduriavimas, stiprus pilvo skausmas arba išmatos su gleivėmis ar krauju, tai gali būti žarnų uždegimo (kolito) požymiai.

Gydytojas gali nuspręsti pradėti gydyti šiuos simptomus, laikinai nutraukti Jūsų gydymą, sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Vioice (žr. 3 skyrių „Kokią Vioice dozę vartoti“).

Būtinai reguliariai atlikite cukraus kiekio nustatymo kraujyje tyrimus prieš pradėdami vartoti vaisto, gydymo metu ir po gydymo Vijoice pabaigos.

- Gydytojas Jums patars kokius, kada ir kur reikia atlikti kraujo tyrimus, prieš pradėdamas skirti šio vaisto ir reguliariai gydymo Vijoice metu, kad galėtų stebėti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, gydytojas gali paskirti cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų, laikinai nutraukti Jūsų gydymą Vijoice arba sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoice.
- Gydymas Vijoice gali būti pradėtas tik tuomet, jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra tinkamose ribose, nes Vijoice gali padidinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje (pasireikšti hiperglikemija); tai gali būti sunkus reiškinys, reikalaujantis gydymo.
- Jeigu prieš Jums pradėdant gydymą Vijoice Jums bus nustatyta tam tikrų būklių, tokių kaip padidėjęs cukraus kiekis Jūsų kraujyje, diabetas, nutukimas, arba jeigu esate vyresni kaip 75 metų, cukraus kiekis Jūsų kraujyje bus tiriamas dažniau pirmosiomis gydymo Vijoice savaitėmis. Vėliau kraujo tyrimus reikės atlikti bent kartą per mėnesį, priklausomai nuo cukraus kiekio Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Vijoice nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams. Ilgalaikis Vijoice poveikis 2 metų ir vyresnių vaikų bei paauglių augimui ir vystymuisi nežinomas.

Kiti vaistai ir Vijoice

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbu pasakyti, jeigu vartojate:

- ciklosporino, Jūsų imuninę sistemą veikiančio vaisto;
- rifampicino, tuberkuliozei ir kai kurioms sunkioms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto;
- karbamazepino ir fenitoino, vaistų, vartojamų traukuliams arba priepuoliams gydyti;
- jonažolės (dar vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatų, augalinių vaistų, vartojamų depresijai ir kitoms ligoms gydyti.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso anksčiau išvardytoms vaistų grupėms, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas

Vijoice negalima vartoti nėščioms ir pastoti galinčioms moterims. Vijoice vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradėdamas Jums skirti gydymą Vijoice gydytojas turės su Jumis aptarti ir atimesti Jūsų nėštumo galimybę. Prireikęs gali būti atliekamas nėštumo nustatymo testas.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Vijoice išsiskiria į gydytų moterų pieną. Todėl Jums negalima žindyti kūdikio gydymosi šiuo vaistu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo.

Patarimai dėl kontracepcijos moterims

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Vijoice dozės vartojimo. Nežinoma, ar Vijoice sumažina hormoninių kontraceptikų poveikį. Jei vartojate hormonines kontracepcijos priemones, rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį kontracepcijos metodą. Dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų klauskite gydytojo. Jeigu manote, kad galbūt pastojote jau pradėjusi vartoti gydymą Vijoice, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Patarimai dėl kontracepcijos vyrams

Pacientai vyrai lytinių santykių su pastoti galinčiomis partnerėmis metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po vaisto vartojimo nutraukimo. Jeigu paciento vyro partnerė įtaria, kad šiuo laikotarpiu pastoję, ji turi nedelsdama kreiptis į gydytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Vijoje metu gali pasireikšti nuovargis arba neryškus matymas. Todėl vairuodami ar valdydami mechanizmus gydymosi Vijoje metu turėtumėte būti atsargūs.

Vijoje sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Vijoje

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią Vijoje dozę vartoti

Įprasta pradinė Vijoje dozė suaugusiems yra 250 mg kartą per parą. Įprasta pradinė Vijoje dozė paaugliams ir vaikams (2 metų ir vyresniems) yra 50 mg kartą per parą. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

Priklausomai nuo Jums paskirtos dozės, Jums reikės vartoti toliau nurodytą tablečių skaičių:

- 50 mg dozė: viena 50 mg tabletė;
- 125 mg dozė: viena 125 mg tabletė;
- 250 mg dozė: viena 200 mg tabletė ir viena 50 mg tabletė.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą Vijoje, gydytojas Jums gali nurodyti koreguoti Vijoje dozę (žr. 2 skyrių). Labai svarbu, kad laikytumėtės gydytojo nurodymų. Jeigu Jums pasireiškia tam tikrų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę šio vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti Jūsų gydymą.

Kada reikia vartoti Vijoje

Vijoje tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra lizdinių plokštelių dėklai. Kiekviename lizdinių plokštelių dėkle yra nurodyta, kiek tablečių reikia suvartoti kiekvieną savaitės dieną. Laikykitės ant lizdinių plokštelių dėklo pateiktų nurodymų.

Vijoje vartokite kartą per parą iškart po valgio. Vijoje vartokite kasdien tuo pačiu metu; tai padės Jums prisiminti laiku suvartoti vaisto dozę.

Kaip vartoti Vijoje

Vijoje tabletes reikia nuryti nepažeistas, ir prieš nuryjant jų negalima kramtyti ar dalinti. Negalima vartoti tablečių, jeigu ji yra sulaužyta, suskilusi ar kitaip pažeista, kadangi tokiu atveju galite suvartoti ne visą vaisto dozę. Jeigu negalite nuryti tablečių, Jūs galite vartoti paruoštą Vijoje suspensiją (tai reiškia sumaišytą su vandeniu), kaip nurodyta toliau:

- įdėkite Vijoje tabletę (-es) į puodelį, kuriame yra 50–150 ml vandens ir prieš jas sutraiskant leiskite pamirkti maždaug 5 minutes. **Naudokite tik vandenį;**
- sutraiskykite tabletę (-es) šaukštu ir maišykite, kol jos ištirps. Suspensija bus drumsta, ir Jūs galite matyti tablečių gabaliukus;
- **nedelsdami išgerkite paruoštą suspensiją;**
- į tą patį puodelį įpilkite maždaug 20–50 ml vandens ir išmaišykite tuo pačiu šaukštu. Tuomet nurykite visą puodelio turinį, kad užtikrintumėte, jog suvartojote visą paskirtą vaisto dozę. Prireikus pakartokite šį veiksmą;
- jeigu suspensijos nesuvartojote per 60 minučių nuo jos paruošimo, visą likusią Vijoje suspensiją reikia išmesti.

Vijoice vartojimas per maitinimo zondą

Pacientams, kurie negali nuryti Vijoice tablečių arba paruoštos suspensijos, Vijoice galima skirti per tam tikrą maitinimo zondą. Reikiamo zondo tipą nustatys gydytojas. Iš tablečių reikia paruošti suspensiją (tai reiškia jas reikia sumaišyti su vandeniu), kaip nurodyta toliau:

- įdėkite Vijoice tabletę (-es) į puodelį, kuriame yra 40 ml vandens ir prieš jas sutraiskant leiskite pamirkti maždaug 5 minutes. **Naudokite tik vandenį;**
- sutraiskykite tabletę (-es) šaukštu ir maišykite, kol jos ištirps. Suspensija bus drumsta, ir Jūs galite matyti tabletės gabaliukus;
- paruoštą mišinį įtraukite iš puodelio į švirkštą ir nedelsdami jį suleiskite per maitinimo zondą;
- į tą patį puodelį įpilkite maždaug 40 ml vandens ir išmaišykite tuo pačiu šaukštu. Tuomet įtraukite visą puodelio turinį į tą patį švirkštą ir suleiskite jį per maitinimo zondą. Prireikus pakartokite šį veiksmą, jeigu švirkšte ar puodelyje liko tabletės gabaliukų;
- jeigu suspensijos nesuvartojote per 60 minučių nuo jos paruošimo, visą likusią Vijoice suspensiją reikia išmesti.

Kaip ilgai reikia vartoti Vijoice

Vijoice vartokite tiek laiko, kiek tai daryti nurodė gydytojas.

Tai yra ilgalaikis gydymas, kuris gali trukti keletą mėnesių ar metų. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę ir tikrins, ar gydymas vis dar sukelia norimą poveikį.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Vijoice, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Vijoice dozę?

Asmenims, kurie pavartojo per daug Vijoice tablečių, pasireiškė reiškinių, kurie yra žinomas šalutinis alpelisibo sukeliamas poveikis, įskaitant padidėjusį cukraus kiekį kraujyje, pykinimą, nuovargį ir išbėrimą. Jeigu netyčia išgėrėte per daug tablečių arba jeigu kas nors kitas netyčia pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba į ligoninę. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Vijoice

Jeigu pamiršote suvartoti Vijoice dozę, galite tai padaryti iškart po valgio, jeigu praėjo ne daugiau kaip 9 valandos nuo dozės vartojimo laiko. Jeigu apie tai prisiminėte praėjus daugiau kaip 9 valandoms nuo dozės vartojimo laiko, šios dozės tą dieną nevartokite. Kitą dieną vartokite paskirtą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu po Vijoice dozės vartojimo Jums pasireiškia vėmimas

Jeigu po Vijoice tabletės (-čių) vartojimo Jums pasireiškia vėmimas, daugiau tablečių nevartokite, kol neateis laikas kitos įprastinės dozės vartojimui.

Nustojus vartoti Vijoice

Nustojus vartoti Vijoice Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite Vijoice vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Vijoice vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškia bet kokių sunkių šalutinių reiškinių, **nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (*gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*):

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, dar vadinamas hiperglikemija. Galimi jos simptomai yra: labai stipraus troškulio pojūtis, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta arba didesnis nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas mažėjant kūno svoriui.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (*gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*):

- sunkios alerginės reakcijos. Galimi jų požymiai yra: išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido ir (arba) gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkūs, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (*gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*):

- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- žaizdų ar opų susidarymas burnos gleivinėje su dantenų uždegimu (stomatitas);
- pykinimas;
- pilvo skausmas;
- išbėrimas;
- odos uždegimas su išbėrimu (dermatitas);
- sausa oda;
- plaukų slinkimas arba plaukų išretėjimas (alopecija).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (*gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*):

- dehidratacija;
- spuogai;
- niežėjimas (niežulys);
- gleivinių sausumas.

Gydymosi Vijoice metu gali pakisti kai kurių kraujo tyrimų rodmenys, kaip nurodyta toliau.

Labai dažnas:

- sumažėję fosfatų ar kalcio kiekiai kraujyje (sumažėję fosfatų kiekis, sumažėję kalcio kiekis);
- padidėję kreatinino ar cukraus kiekiai kraujyje (padidėjęs kreatinino kiekis, padidėjęs gliukozės kiekis);
- padidėjusi glikozilinto hemoglobino koncentracija kraujyje (tai per paskutiniąsias 8–12 savaitių kraujyje esančio cukraus kiekio žymuo);
- padidėjęs lipazės vadinamo fermento aktyvumas kraujyje (padidėjęs lipazės aktyvumas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vioice

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės dėklo po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pažeistą pakuotę ar sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vioice sudėtis

- Veiklioji Vioice medžiaga yra alpelisibas.
- Kiekvienoje Vioice 50 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg alpelisibo.
- Kiekvienoje Vioice 125 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg alpelisibo.
- Kiekvienoje Vioice 200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė (E460), manitolis (E421), karboksietilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių „Vioice sudėtyje yra natrio“), hipromeliozė (E464), magnio stearatas (E470b).
 - Tabletės dangalas: hipromeliozė (E464), raudonasis geležies oksidas (esantis tik 50 mg ir 200 mg stiprumo tabletėse) ir geltonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), talkas (E553b).

Vioice išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vioice 50 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos spalvos, apvalios tabletės (maždaug 7 mm skersmens), kurių vienoje pusėje įspausta „C7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Vioice 125 mg plėvele dengtos tabletės yra tamsiai geltonos spalvos, ovalios tabletės (maždaug 13 mm ilgio ir 6 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „Y7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Vioice 200 mg plėvele dengtos tabletės yra blyškiai geltonos spalvos, ovalios tabletės (maždaug 16 mm ilgio ir 7 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „CL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Vioice tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse. Tiekiamos toliau nurodytos Vioice pakuotės.

- Pakuotės, kuriose yra 50 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 50 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 28 plėvele dengtos tabletės.
- Pakuotės, kuriose yra 125 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 125 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 28 plėvele dengtos tabletės.
- Pakuotės, kuriose yra 50 mg ir 200 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 250 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 56 plėvele dengtos tabletės (28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vijoice 50 mg granulės paketėlyje alpelisibas (*alpelisibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vijoice ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vijoice
3. Kaip vartoti Vijoice
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vijoice
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vijoice ir kam jis vartojamas

Kas yra Vijoice

Vijoice sudėtyje yra veikliosios medžiagos apelisibo, kuris priklauso fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Kam Vijoice vartojamas

Vijoice vartojamas gydyti suaugusius pacientus, paauglius bei 2 metų ir vyresnius vaikus, kuriems pasireiškia sunkus ar gyvybei pavojingas su PIK3CA mutacija susijęs audinių išvešėjimo spektro sutrikimas (angl. *PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS*). PROS sudaro didelę grupę retų sutrikimų, kurie gali sukelti nekontroliuojamą tam tikrų kūno dalių išvešėjimą dėl tam tikrų PIK3CA vadinamo geno pokyčių (mutacijų).

Šis genas atsakingas už baltymo, kuris skatina organizmo ląsteles augti ir daugintis, gamybą. Dėl geno pokyčių šis baltymas pradeda veikti nereguliariai, ir dėl to organizmo ląstelės pradeda augti bei daugintis nenormaliu būdu.

Kaip Vijoice veikia

Vijoice veikia slopindamas fosfatidilinozitol-3-kinazėmis (PI3K) vadinamų fermentų (baltymų) poveikį. Šie fermentai padeda nenormalioms ląstelėms augti bei daugintis. Slopindamas šių fermentų poveikį Vijoice gali sulėtinti nekontroliuojamą nenormalių ląstelių augimą ir jų išplitimą bei padėti sumažinti išvešėjusius audinius ir pacientams pasireiškiančius šios ligos sukeliamus požymius ir simptomus.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Vijoice veikia ar kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vioice

Atidžiai laikykitės visų gydytojo pateiktų nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šio pakuotės lapelio informacijos. Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vioice vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija alpelisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Vioice.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Vioice, jeigu Jums tinka kuri nors iš toliau nurodytų sąlygų:

- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija, įskaitant:
 - o *Stevens-Johnson* sindromą (SJS, labai sunki reakcija su į gripą panašiais simptomais ir skausmingu išbėrimu, pažeidžiančiu odą, burną, akis ir lytinius organus),
 - o daugiaformę eritemą (DE, odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinys arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai),
 - o reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS, odos reakcija, pasireiškianti karščiavimu, veido patinimu, padidėjusiais limfmazgiais ir inkstų ar kepenų pažeidimu), arba
 - o toksinę epidermio nekrolizę (TEN, sunki odos reakcija, kurios galimi simptomai yra odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas, išbėrimas);
- jeigu Jums yra arba kada nors anksčiau buvo padidėjęs cukraus kiekis kraujyje arba nustatytas diabetas (arba pasireiškia ar anksčiau pasireiškė padidėjusio cukraus kiekio požymių, tokių kaip pernelyg stiprus troškulys ir burnos sausumas, poreikis dažniau šlapintis nei įprasta, didesnis nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Vioice metu Jums pasireiškia bet kurių iš toliau nurodytų reiškinių:

- išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido arba gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva (tai galimi sunkių alerginių reakcijų požymiai);
- naujai pasireiškę ar pakitę kvėpavimo sutrikimai, tokie kaip pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, kosulys, pagreitėjęs kvėpavimo dažnis, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva, žagsėjimas (tai galimi ne infekcinės kilmės pneumonito arba pneumonijos požymiai);
- sustiprėjęs troškulys ir burnos sausumas, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta, nuovargis, padidėjęs apetitas mažėjant kūno svoriui, sumišimas, pykinimas, vėmimas, iš burnos sklindantis vaisių kvapas, pasunkėjęs kvėpavimas, sausa ar paraudusi oda, tai galimi padidėjusio cukraus kiekio kraujyje (hiperglikemijos) ir jos komplikacijų požymiai;
- išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, kartais pasireiškiantys kartu su karščiavimu (tai galimi požymiai šių odos būklių: *Stevens-Johnson* sindromo (SJS), daugiaformės eritemos (DE), reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) arba toksinės epidermio nekrolizės [TEN]);
- stiprus viduriavimas, stiprus pilvo skausmas arba išmatos su gleivėmis ar krauju, tai gali būti žarnų uždegimo (kolito) požymiai.

Gydytojas gali nuspręsti pradėti gydyti šiuos simptomus, laikinai nutraukti Jūsų gydymą, sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Vioice (žr. 3 skyrių „Kokią Vioice dozę vartoti“).

Būtinai reguliariai atlikite cukraus kiekio nustatymo kraujyje tyrimus prieš pradėdami vartoti vaisto, gydymo metu ir po gydymo Vijoice pabaigos.

- Gydytojas Jums patars kokius, kada ir kur reikia atliktikraujo tyrimus, prieš pradėdamas skirti šio vaisto ir reguliariai gydymo Vijoice metu, kad galėtų stebėti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, gydytojas gali paskirti cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų, laikinai nutraukti Jūsų gydymą Vijoice arba sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Vijoice.
- Gydymas Vijoice gali būti pradėtas tik tuomet, jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra tinkamose ribose, nes Vijoice gali padidinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje (pasireikšti hiperglikemija); tai gali būti sunkus reiškinys, reikalaujantis gydymo.
- Jeigu prieš Jums pradėdant gydymą Vijoice Jums bus nustatyta tam tikrų būklių, tokių kaip padidėjęs cukraus kiekis Jūsų kraujyje, diabetas, nutukimas, arba jeigu esate vyresni kaip 75 metų, cukraus kiekis Jūsų kraujyje bus tiriamas dažniau pirmosiomis gydymo Vijoice savaitėmis. Vėliau kraujo tyrimus reikės atlikti bent kartą per mėnesį, priklausomai nuo cukraus kiekio Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Vijoice nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams. Ilgalaikis Vijoice poveikis 2 metų ir vyresnių vaikų bei paauglių augimui ir vystymuisi nežinomas.

Kiti vaistai ir Vijoice

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbu pasakyti, jeigu vartojate:

- ciklosporino, Jūsų imuninę sistemą veikiančio vaisto;
- rifampicino, tuberkuliozei ir kai kurioms sunkioms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto;
- karbamazepino ir fenitoino, vaistų, vartojamų traukuliams arba priepuoliams gydyti;
- jonažolės (dar vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatų, augalinių vaistų, vartojamų depresijai ir kitoms ligoms gydyti.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso anksčiau išvardytoms vaistų grupėms, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas

Vijoice negalima vartoti nėščioms ir pastoti galinčioms moterims. Vijoice vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradėdamas Jums skirti gydymą Vijoice gydytojas turės su Jumis aptarti ir atimesti Jūsų nėštumo galimybę. Prireikęs gali būti atliekamas nėštumo nustatymo testas.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Vijoice išsiskiria į gydytų moterų pieną. Todėl Jums negalima žindyti kūdikio gydymosi šiuo vaistu metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo.

Patarimai dėl kontracepcijos moterims

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Vijoice dozės vartojimo. Nežinoma, ar Vijoice sumažina hormoninių kontraceptikų poveikį. Jei vartojate hormonines kontracepcijos priemones, rekomenduojama papildomai naudoti barjerinį kontracepcijos metodą. Dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų klauskite gydytojo. Jeigu manote, kad galbūt pastojote jau pradėjusi vartoti gydymą Vijoice, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Patarimai dėl kontracepcijos vyrams

Pacientai vyrai lytinių santykių su pastoti galinčiomis partnerėmis metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po vaisto vartojimo nutraukimo. Jeigu paciento vyro partnerė įtaria, kad šiuo laikotarpiu pastoję, ji turi nedelsdama kreiptis į gydytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Vijoje metu gali pasireikšti nuovargis arba neryškus matymas. Todėl vairuodami ar valdydami mechanizmus gydymosi Vijoje metu turėtumėte būti atsargūs.

Vijoje sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Vijoje

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią Vijoje dozę vartoti

Įprasta pradinė Vijoje dozė suaugusiems yra 250 mg kartą per parą. Įprasta pradinė Vijoje dozė paaugliams ir vaikams (2 metų ir vyresniems) yra 50 mg kartą per parą. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

Paskirtai 50 mg dozei pasiekti, vartokite vieną paketėlį su 50 mg granulių.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą Vijoje, gydytojas Jums gali nurodyti koreguoti Vijoje dozę (žr. 2 skyrių). Labai svarbu, kad laikytumėtės gydytojo nurodymų. Jeigu Jums pasireiškia tam tikrų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nurodyti laikinai arba visam laikui nutraukti Jūsų gydymą.

Kada reikia vartoti Vijoje

Vijoje vartokite kartą per parą iškart po valgio. Vijoje vartokite kasdien tuo pačiu metu; tai padės Jums prisiminti laiku suvartoti vaisto dozę.

Kaip vartoti Vijoje

Kiekvienas paketėlis skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Negalima vartoti paketėlio, jeigu jo pakuotė yra pažeista.

Vijoje granules vartokite kaip nurodyta toliau.

- Laikykite granulių paketėlį taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
- Švelniai papurtykite paketėlį, kad užtikrintumėte, jog visos Vijoje granulės būtų apatinėje paketėlio dalyje.
- Naudodami žirkles nukirpkite paketėlį per kirpimo liniją.
- Išimkite granules iš paketėlio **vienu** iš toliau nurodytų būdų:
 - išberkite granules iš vieno paketėlio tiesiai ant liežuvio, prireikus patapšnokite paketėlio šoną ar viršūnę, kad užtikrintumėte, jog ištuštinote visą paketėlį. Nurykite granules užgerdami maždaug 50–150 ml vandens (naudokite tik vandenį). Jeigu burnoje liko granulių, praskalaukite burną papildomu kiekiu vandens ir jį nurykite, kad užtikrintumėte, jog suvartojote visą paskirtą dozę;
 - arba**
 - išberkite granules iš vieno paketėlio į puodelį, prireikus patapšnokite paketėlio šoną ar viršūnę, kad užtikrintumėte, jog ištuštinote visą paketėlį. Pripilkite 5–15 ml skysčio (tik vandens, pieno ar obuolių sulčių) arba minkšto maisto (tik obuolių tyrės ar jogurto) ir nedelsdami suvartokite gautą mišinį. Praskalaukite puodelį maždaug 10–40 ml to paties skysčio ar minkšto maisto. Nedelsdami suvartokite ar suduokite mišinį ir įsitikinkite, kad suvartojote visą paskirtą dozę. Pakartokite šį veiksmą, kol puodelyje neliks mišinio.
- Jeigu mišinys nebuvo suvartotas per 2 valandas nuo jo paruošimo, išmeskite visą likusį Vijoje granulių mišinį su vandeniu, pienu, obuolių sultimis, obuolių tyre arba jogurtu.

Vijoice vartojimas per maitinimo zondą

Pacientams, kurie negali nuryti pačių Vijoice granulių ar iš jų paruošto mišinio, Vijoice galima skirti per tam tikrą maitinimo zondą. Reikiamo zondo tipą nustatys gydytojas. Granules reikia paruošti, kaip nurodyta toliau:

- išberkite granules iš vieno paketėlio į puodelį, prireikus patapšnokite paketėlio šoną ar viršūnę, kad užtikrintumėte, jog ištuštinote visą paketėlį;
- į tą patį puodelį pripilkite 20 ml vandens ir išmaišykite šaukštu. Tuomet visą puodelio turinį įtraukite į švirkštą ir jį suleiskite per maitinimo zondą. Pakartokite šį veiksmą, kol puodelyje ar švirkšte neliks mišinio;
- jeigu mišinys nebuvo suvartotas per 60 minučių nuo jo paruošimo, visą likusį Vijoice mišinį reikia išmesti.

Kaip ilgai reikia vartoti Vijoice

Vijoice vartokite tiek laiko, kiek tai daryti nurodė gydytojas.

Tai yra ilgalaikis gydymas, kuris gali trukti keletą mėnesių ar metų. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę ir tikrins, ar gydymas vis dar sukelia norimą poveikį.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Vijoice, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Vijoice dozę?

Asmenims, kurie pavartojo per daug Vijoice granulių, pasireiškė reiškinių, kurie yra žinomas šalutinis alpelisibo sukeliamas poveikis, įskaitant padidėjusį cukraus kiekį kraujyje, pykinimą, nuovargį ir išbėrimą. Jeigu netyčia išgėrėte per daug granulių arba jeigu kas nors kitas netyčia pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba į ligoninę. Jums gali reikėti medicininio gydymo.

Pamiršus pavartoti Vijoice

Jeigu pamiršote suvartoti Vijoice dozę, galite tai padaryti iškart po valgio, jeigu praėjo ne daugiau kaip 9 valandos nuo dozės vartojimo laiko. Jeigu apie tai prisiminėte praėjus daugiau kaip 9 valandoms nuo dozės vartojimo laiko, šios dozės tą dieną nevartokite. Kitą dieną vartokite paskirtą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistąją dozę.

Jeigu po Vijoice dozės vartojimo Jums pasireiškia vėmimas

Jeigu po Vijoice granulių vartojimo Jums pasireiškia vėmimas, daugiau granulių nevartokite, kol neateis laikas kitos įprastinės dozės vartojimui.

Nustojus vartoti Vijoice

Nustojus vartoti Vijoice Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite Vijoice vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Vijoice vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškia bet kokių sunkių šalutinių reiškinių, **nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, dar vadinamas hiperglikemija. Galimi jos simptomai yra: labai stipraus troškulio pojūtis, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta arba didesnis nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunkios alerginės reakcijos. Galimi jų požymiai yra: išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido ir (arba) gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinų. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkūs, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- žaizdų ar opų susidarymas burnos gleivinėje su dantenų uždegimu (stomatitas);
- pykinimas;
- pilvo skausmas;
- išbėrimas;
- odos uždegimas su išbėrimu (dermatitas);
- sausa oda;
- plaukų slinkimas arba plaukų išretėjimas (alopecija).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- dehidratacija;
- spuogai;
- niežėjimas (niežulys);
- gleivinių sausumas.

Gydymosi Vijoje metu gali pakisti kai kurių kraujo tyrimų rodmenys, kaip nurodyta toliau.

Labai dažnas:

- sumažėję fosfatų ar kalcio kiekiai kraujyje (sumažėję fosfatų kiekis, sumažėję kalcio kiekis);
- padidėję kreatinino ar cukraus kiekiai kraujyje (padidėjęs kreatinino kiekis, padidėjęs gliukozės kiekis);
- padidėjusi glikozilinto hemoglobino koncentracija kraujyje (tai per paskutiniąsias 8–12 savaičių kraujyje esančio cukraus kiekio žymuo);
- padidėjęs lipazės vadinamo fermento aktyvumas kraujyje (padidėjęs lipazės aktyvumas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vijoje

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo paketėlyje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus pažeistą pakuotę ar sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vijoje sudėtis

- Veiklioji Vijoje medžiaga yra alpelisibas.
- Kiekviename Vijoje 50 mg granulių paketėlyje yra 50 mg alpelisibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - mikrokristalinė celiuliozė (E460), manitolis (E421), karboksietilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių „Vijoje sudėtyje yra natrio“), hipromeliozė (E464), magnio stearatas (E470b).

Vijoje išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vijoje 50 mg granulės paketėlyje yra baltos arba beveik baltos spalvos laisvai byrančių miltelių ir granulių mišinys paketėlyje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 28 paketėliai (28 dienų tiekimas pacientams, vartojantiems 50 mg paros dozę).

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS
PRAŠYMO

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.