

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes
Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes
Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltena, apaļa, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu “C7” vienā pusē un “NVR” otrā pusē. Aptuvenais diametrs: 7 mm.

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltena, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu “Y7” vienā pusē un “NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes

Blāvi dzeltena, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu “CL7” vienā pusē un “NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 16 mm x 7 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vijoice ir paredzēts tādu pieaugušo un pediatrisko pacientu no 2 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir smagas vai dzīvībai bīstamas ar PIK3CA saistītā pāraugšanas spektra (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) izpausmes un nepieciešama sistēmiskā terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Vijoice jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze PROS ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ir 250 mg, lietojot vienu reizi dienā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja slimība progresē, pasliktinās PROS simptomi vai ja rodas nepieņemama toksicitāte atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam.

Pediātriskā populācija (no 2 līdz < 18 gadu vecumam)

Pediātriskiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 50 mg, lietojot vienu reizi dienā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja slimība progresē, pasliktinās PROS simptomi vai ja rodas nepieņemama toksicitāte atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam.

Pediātriskiem ≥ 6 gadus veciem pacientiem pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar 50 mg vienu reizi dienā jāapsver devas palielināšana līdz 125 mg vienu reizi dienā atbildes reakcijas (klīniskai/radioloģiskai) optimizēšanai. Kad pediātriskais patients sasniedz 18 gadu vecumu, jāapsver pakāpeniska devas palielināšana līdz 250 mg. Ieteicamā devas palielināšana atbilstoši vecuma grupai ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais devas līmenis pediātriskai populācijai (no 2 līdz < 18 gadu vecumam)

Pacienta vecums (gadi)	Sākumdeva	Devas palielināšana
no 2 līdz < 6	50 mg vienu reizi dienā	Nav piemērojama
no 6 līdz < 18	50 mg vienu reizi dienā	125 mg vienu reizi dienā

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, to var lietot nekavējoties pēc ēdienreizes 9 stundu laikā pēc parastā devas lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk nekā 9 stundas, tajā dienā deva jāizlaiž. Nākamajā dienā deva jālieto parastajā laikā.

Vemšana

Ja pacientam ir vemšana pēc devas lietošanas, tajā dienā nedrīkst lietot papildu devu un nākamajā dienā jāturpina lietošana atbilstoši ierastajam grafikam parastajā laikā.

Devas pielāgošana

Smagu vai nepanesamu nevēlamu zāļu blakusparādību (NBP) ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga devas pārtraukšana, devas samazināšana un/vai Vijoice lietošanas pārtraukšana.

Ieteicamā Vijoice devas samazināšana NBP gadījumā pieaugušo un pediātriskajai populācijai ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi par Vijoice devas samazināšanu NBP gadījumā pieaugušiem un pediātriskiem pacientiem

Rīcība	Vijoice deva pirms devas samazināšanas	Samazinātā Vijoice deva
Pieaugušie pacienti		
Pirmā devas samazināšana	250 mg vienu reizi dienā	125 mg vienu reizi dienā
Otrā devas samazināšana	125 mg vienu reizi dienā	50 mg vienu reizi dienā
Pediātriskie pacienti		
Devas samazināšana	125 mg vienu reizi dienā	50 mg vienu reizi dienā
	50 mg vienu reizi dienā	Nav piemērojams

Vijoice lietošana jāpārtrauc pieaugušiem vai pediatriem pacientiem, kuriem ir 50 mg dienas devas nepanesība.

3.-6. tabulā ir apkopoti ieteikumi par Vijoice devas pārtraukšanu, samazināšanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu, ārstējot noteiktas NBP. Katra pacienta ārstēšanas plāna noteikšanai, pamatojoties uz individuālo ieguvuma/riska novērtējumu, jāvadās pēc ārstējošā ārsta klīniskā novērtējuma, ieskaitot apstiprinošos laboratoriskos rādītājus, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

Hiperglikēmija

Vienmēr jāapsver konsultācija ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā, un tā ir ieteicama pacientiem ar pirmsdiabēta stāvokli vai tiem, kuriem glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD) > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l, ķermeņa masas indekss (KMI) ≥ 30 vai vecums ≥ 75 gadi.

Pacientiem ar cukura diabētu vienmēr jākonsultējas ar diabetologu vai veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana hiperglikēmijas gadījumā

GLTD¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
Devas pielāgošanai un ārstēšanai jāpamatojas tikai uz glikozes līmeni (plazmā/asinīs) tukšā dūšā.	
1. pakāpe > ANR*-160 mg/dl vai > ANR-8,9 mmol/l	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju ² .
2. pakāpe > 160-250 mg/dl vai > 8,9-13,9 mmol/l	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju ² . Pieaugušie pacienti: - Ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu perorālo pret diabēta terapiju^{2,3}, samaziniet Vijoice devu par 1 devas līmeni un sekojiet ieteikumiem atkarībā no GLTD vērtības. Pediatriem pacientiem: - Ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu perorālo pret diabēta terapiju^{2,3}, pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet lietot Vijoice 50 mg devā un sekojiet ieteikumiem atkarībā no GLTD vērtības.

3. pakāpe > 250-500 mg/dl vai > 13,9-27,8 mmol/l	Pārtrauciet Vijoice lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju² un atbilstoši klīniskām indikācijām apsveriet papildu pret diabēta zāļu, piemēram, insulīna³, pievienošanu uz 1-2 dienām, līdz hiperglikēmija izzūd. Nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu (piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju). Pieaugušie pacienti: - ja GLTD pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākās devas līmenī; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju^{2,3}, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Vijoice. Pediatrikie pacienti: - ja GLTD pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, atsāciet lietot Vijoice 50 mg devā; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā, lai noteiktu, vai ārstēšana ar Vijoice ir jāatsāk vai pilnīgi jāpārtrauc; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju^{2,3}, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; - ja hiperglikēmija atkārtojas ≥ 3. pakāpē, jāapsver pilnīga Vijoice lietošanas pārtraukšana.
4. pakāpe > 500 mg/dl vai > 27,8 mmol/l	Pārtrauciet Vijoice lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet atbilstošu pret diabēta terapiju^{2,3} (nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu [piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju]), kontrolējiet GLTD atkārtoti 24 stundu laikā un pēc klīniskām indikācijām. - Ja GLTD pazeminās līdz ≤ 500 mg/dl vai $\leq 27,8$ mmol/l, sekojiet ieteikumiem par GLTD vērtībām 3. pakāpei. - Ja apstiprināts, ka GLTD ir > 500 mg/dl vai $> 27,8$ mmol/l, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Vijoice.
*ANR: augšējā normas robeža. ¹ Glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD) saskaņā ar hiperglikēmijas klasifikāciju pēc CTCAE versijas 4.03. CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji. ² Jāuzsāk atbilstošu pret diabēta zāļu, piemēram, metformīna lietošana pacientiem vecumā ≥ 10 gadiem, SGLT2 inhibitoru vai insulīna jutību paaugstinošo līdzekļu (piemēram, tiazolidīnedionu vai dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoru) lietošana pieaugušiem pacientiem un jāpārskata attiecīgā zāļu lietošanas instrukcijā sniegtie ieteikumi par devām un devu titrēšanu, ņemot vērā arī vietējās diabēta ārstēšanas vadlīnijas. ³ Saskaņā ar ieteikumiem līdzietīgas lietošanas programmā, insulīnu var lietot 1-2 dienas, līdz izzūd hiperglikēmija. Tomēr lielākajā daļā alpeliziba izraisītās hiperglikēmijas gadījumu tas var nebūt nepieciešams, ņemot vērā alpeliziba īso eliminācijas pusperiodu un sagaidāmo glikozes līmeņa normalizēšanos pēc Vijoice lietošanas pārtraukšanas.	

Izsitumi

Sākot ārstēšanu ar Vijoice, var apsvērt profilaktisku perorālo antihistamīna līdzekļu lietošanu. Turklāt antihistamīna līdzekļi ir ieteicami izsitumu simptomu ārstēšanai.

Lokāla kortikosteroīdu terapija jāuzsāk, parādoties pirmajām izsitumu pazīmēm, un vidējas vai smagas pakāpes izsitumu gadījumā jāapsver sistēmisku kortikosteroīdu lietošana. Atkarībā no izsitumu smaguma pakāpes, var būt nepieciešama Vioice lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas izbeigšana, kā aprakstīts 4. tabulā. Ja tiek diagnosticēta smaga nevēlama ādas blakusparādība (*severe cutaneous adverse reaction*; SCAR), Vioice lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana izsitumu gadījumā

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem ²
Visas pakāpes	Vienmēr jāapsver dermatologa konsultācija.
1. pakāpe ($< 10\%$ KVL* ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Vioice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet lokālu kortikosteroīdu terapiju. Apsveriet perorālās antihistamīna terapijas pievienošanu simptomu ārstēšanai. Ja 28 dienu laikā pēc atbilstošas ārstēšanas aktīvie izsitumi nemazinās, pievienojiet sistēmisko kortikosteroīdu terapiju mazās devās.
2. pakāpe ($10\text{--}30\%$ KVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Vioice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet lokālo kortikosteroīdu un perorālo antihistamīna terapiju. Apsveriet sistēmisko kortikosteroīdu terapiju mazās devās. Ja izsitumi mazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei 10 dienu laikā, sistēmisko kortikosteroīdu lietošanu var pārtraukt.
3. pakāpe (piemēram, izteikti izsitumi bez atbildes reakcijas uz ārstēšanu) ($> 30\%$ KVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Pārtrauciet Vioice lietošanu un uzsāciet vai intensificējiet lokālo/sistēmisko kortikosteroīdu un perorālo antihistamīna terapiju. Pieaugušie pacienti: • kad izsitumi mazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei, atsāciet Vioice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriem pacientiem: • kad izsitumi mazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei, vai nu atsāciet Vioice lietošanu 50 mg devā, turpinot perorālo antihistamīna terapiju, vai pilnīgi pārtrauciet Vioice lietošanu; • pilnīgi pārtrauciet Vioice lietošanu, ja: ○ izsitumu rašanās brīdī tika lietoti antihistamīna līdzekļi un to devu nav iespējams palielināt; ○ izsitumi atkārtos $\geq 3.$ pakāpē.
4. pakāpe (piemēram, smagi bullozi, pūšļveidīgi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi) (jebkurš KVL %, kas saistīts ar plašu superinfekciju, kurai nepieciešama intravenoza antibakteriāla terapija; dzīvībai bīstamas sekas)	Pilnīgi pārtrauciet Vioice lietošanu.
*KVL: ķermeņa virsmas laukums. ¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² Antihistamīna līdzekļi, lietoti pirms izsitumu parādīšanās, var samazināt izsitumu biežumu un smaguma pakāpi.	

Caureja vai kolīts

Pediatriem pacientiem jāapsver iespēja konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze kuņģa un zarnu trakta slimību ārstēšanā.

5. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana caurejas vai kolīta gadījumā

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
1. pakāpe	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām.
2. pakāpe	Pārtrauciet Vijoice devu lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu tādā pašā devas līmenī. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pieaugušie pacienti²: - atkārtotas ≥ 2. pakāpes gadījumā pārtrauciet Vijoice devu, kamēr stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriem pacienti²: - atkārtotas ≥ 2. pakāpes gadījumā pārtrauciet Vijoice devu, kamēr stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā.
3. pakāpe	Pārtrauciet Vijoice lietošanu, kamēr stāvoklis uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pieaugušie pacienti^{2,3}: - kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devu līmenī. Pediatriem pacienti^{2,3}: - kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, vai nu atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā, vai pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; - ja atkārtojas ≥ 3. pakāpē, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu ³ .
¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² 2. un 3. pakāpes kolīta gadījumā jāapsver papildu ārstēšana, piemēram, ar steroīdiem. ³ 3. un 4. pakāpes caurejas gadījumā pacienti jāārstē atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, iekļaujot elektrolītu kontroli, pretvemšanas līdzekļus un zāles pret caureju un/vai šķidruma aizstājējus un elektrolītu nozīmēšanu atbilstoši klīniskām indikācijām.	

6. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana citu toksisku blakusparādību gadījumā (izņemot hiperglikēmiju, izsitumus, caureju vai kolītu)

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
1. vai 2. pakāpe	Vijojice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām ^{2,3,4,5} .
3. pakāpe	Pārtrauciet Vijojice devu lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. Pieaugušie pacienti^{2,3}: • kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsāciet Vijojice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriem pacienti^{4,5}: • kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, vai nu atsāciet Vijojice lietošanu 50 mg devā, vai pilnīgi pārtrauciet Vijojice lietošanu; • ja NBP atkārtojas ≥ 3. pakāpē, jāapsver pilnīga Vijojice lietošanas pārtraukšana; • apsveriet iespēju konsultēties ar kvalificētu ārstu, kuram ir īpašas zināšanas attiecīgo NBP jomā.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Vijojice lietošanu.
¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² 2. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā pieaugušiem pacientiem pārtrauciet Vijojice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei. Ja uzlabošanās notiek ≤ 14 dienu laikā, atsāciet lietošanu tādā pašā devas līmenī. Ja uzlabošanās notiek > 14 dienu laikā, atsāciet Vijojice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. ³ 2. un 3. pakāpes pankreatīta gadījumā pieaugušiem pacientiem pārtrauciet Vijojice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei, tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Ir pieļaujama tikai viena devas samazināšana. Ja toksicitāte atkārtojas, pilnīgi pārtrauciet Vijojice lietošanu. ⁴ 2. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā pediatriem pacientiem pārtrauciet Vijojice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei. Ja uzlabošanās notiek ≤ 14 dienu laikā, atsāciet lietošanu tādā pašā devas līmenī. Ja uzlabošanās notiek > 14 dienu laikā, atsāciet Vijojice lietošanu 50 mg devā (pacientiem, kuri saņem 125 mg vai 50 mg devas). ⁵ 2. un 3. pakāpes pankreatīta gadījumā pediatriem pacientiem pārtrauciet Vijojice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei un atsāciet Vijojice lietošanu 50 mg devā. Ja toksicitāte atkārtojas, pilnīgi pārtrauciet Vijojice lietošanu.	

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā pacientu grupā jāievēro piesardzība, jo klīniskie dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz aknu darbības traucējumu pētījumiem pieaugušiem dalībniekiem ar normālu vai traucētu aknu darbību, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzēm pieaugušiem pacientiem ar vēzi un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz <90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr no 60 līdz <90 ml/min) vai vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz <60 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem (aGFĀ ≤ 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par alpeliziba lietošanu šajā populācijā.

Pediatriskā populācija

Vijoice drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Vijoice ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Šīs zāles jālieto tūlīt pēc ēšanas, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tabletes jānorij veselas (pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt vai sadalīt) vai pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, tās jālieto iekšķīgi lietojamās suspensijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Vijoice tabletes, kas blistera iepakojuma atvēršanas laikā ir salauztas, saplaisājušas vai citādi bojātas, lietot nedrīkst.

Pacientiem, kuri nespēj norīt, Vijoice var ievadīt caur barošanas zondi. No apvalkotajām tabletēm jāpagatavo suspensija, un tā jāievada caur 5-12 Fr diametra silikona vai poliuretāna nazogastrālo zondi vai caur 12-24 Fr diametra silikona kuņģa zondi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Alternatīva zāļu forma

Vijoice ir pieejams arī kā 50 mg granulas paciņā. Vijoice granulas drīkst lietot tikai, lai nodrošinātu 50 mg devu; nedrīkst izmantot vairākas paciņas vai daļēji pildītu granulu paciņu. Skatīt Vijoice 50 mg granulu paciņā zāļu aprakstu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas)

Ar Vijoice ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisku šoku un angioedēmu), kas izpaudās ar šādiem simptomiem (ieskaitot, bet ne tikai): aizdusa, pietvīkums, izsitumi, drudzis vai tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vijoice lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt pacientiem ar nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCAR)

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizībs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*; SJS), daudzformu eritēmu (*erythema multiforme*; EM), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), un tās var rasties ar Vijoice ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar SCAR anamnēzē.

Pacienti jāinformē par SCAR pazīmēm un simptomiem (piemēram, prodromu ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, gļotādas bojājumiem vai progresējošiem ādas izsitumiem). Ja parādās SCAR pazīmes vai simptomi, Vijoice lietošana jāpārtrauc, līdz ir noteikta reakcijas etioloģija. Ieteicama konsultācija ar dermatologu.

Ja tiek apstiprināta SCAR, Vijoice lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Vijoice lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas SCAR. Ja SCAR neapstiprinās, var būt nepieciešama Vijoice devas pielāgošana, lokāla vai sistēmiska kortikosteroīdu lietošana vai ārstēšana ar perorāliem antihistamīna līdzekļiem, kā aprakstīts 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Vioice, radās smaga hiperglikēmija, dažos gadījumos saistīta ar hiperglikēmisku hiperosmolāru neketotisku sindromu (HHKS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ir bijuši ketoacidozes gadījumi ar letālu iznākumu.

Konstatēts, ka pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, cukura diabēts un pirmsdiabēta stāvoklis pētījuma sākumā, $\text{HbA1c} \geq 30$ pētījuma sākumā un vecums ≥ 75 gadi pētījuma sākumā ir hiperglikēmijas riska faktori.

Nemot vērā, ka hiperglikēmija var izpausties ātri pēc terapijas uzsākšanas, ieteicama bieža glikēmijas paškontrolē pirmajās 4 nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās, atbilstoši klīniskām indikācijām. 7. tabulā norādīts ieteicamais GLTD kontroles grafiks.

Visi pacienti jāinformē par dzīvesveida izmaiņām, kas var mazināt hiperglikēmiju (piemēram, uztura ierobežojumiem un fizisko aktivitāti).

7. tabula. GLTD kontroles grafiks

	Ieteicamais GLTD* un HbA1c līmeņa kontroles grafiks visiem pacientiem, kuri ārstēti ar Vijoice	Ieteicamais GLTD un HbA1c līmeņa kontroles grafiks pacientiem ar cukura diabētu, pirmsdiabēta stāvokli, $\text{HbA1c} \geq 30$ vai vecumu ≥ 75 gadi, kuri ārstēti ar Vijoice
Skrīninga laikā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vijoice	Nosakiet GLTD, HbA1c un optimizējiet pacienta glikozes līmeni asinīs (skatīt 3. tabulu).	
Pēc ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas	Kontrolējiet/lieciet pacientam pašam kontrolēt GLTD vismaz reizi nedēļā ārstēšanās pirmajās 2 nedēļās, tad vismaz reizi 4 nedēļās un pēc klīniskām indikācijām atbilstoši veselības aprūpes speciālista norādījumiem ¹ .	Kontrolējiet/lieciet pacientam pašam kontrolēt GLTD bieži vismaz pirmajās 2 nedēļās. Turpmāk turpiniet kontrolēt GLTD tik bieži, cik nepieciešams, lai kontrolētu hiperglikēmiju saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem*.
	HbA1c jākontrolē pēc ik pēc 3 mēnešiem atbilstoši klīniskajām indikācijām.	
Ja hiperglikēmija attīstās pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Vijoice	Regulāri kontrolējiet GLTD atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem un vismaz līdz brīdim, kad GLTD normalizējas.	
	Ārstēšanas laikā ar pret diabēta līdzekļiem turpiniet GLTD kontroli vismaz vienu reizi nedēļā 8 nedēļas, tad vienu reizi 2 nedēļās, un kontrolējiet GLTD saskaņā ar veselības aprūpes speciālistu ar zināšanām hiperglikēmijas ārstēšanā norādījumiem.	
*GLTD: glikozes līmenis tukšā dūšā		
¹ Visai glikozes līmeņa kontrolei jābūt atbilstoši ārsta ieskatiem un atbilstoši klīniskām indikācijām.		

Pacienti jāinformē par hiperglikēmijas pazīmēm un simptomiem (piemēram, pārmērīgām slāpēm, biežāku nekā parasti urināciju vai lielāku nekā parasti urīna daudzumu, palielinātu ēstgribu ar ķermeņa masas zudumu).

Vioice drošums pacientiem ar 1. tipa un nekontrolētu 2. tipa cukura diabētu nav noteikts. Pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē var būt nepieciešama diabēta terapijas intensifikācija un rūpīga kontrole.

Atkarībā no hiperglikēmijas smaguma pakāpes, var būt nepieciešama Vioice lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par pneimonītu, tai skaitā par nopietniem pneimonīta/akūtas intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, un tie var rasties ar Vioice ārstētiem pacientiem. Pacientiem jānorāda, ka nekavējoties ir jāziņo, ja rodas jauni vai pastiprinās esošie respiratorie simptomi. Pacientiem, kuriem ir jauni vai pasliktinās esošie respiratorie simptomi vai kuriem ir aizdomas par pneimonītu, Vioice terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāizvērtē pneimonīta diagnoze. Neinfekcioza pneimonīta diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem ir nespecifiskas respiratoras pazīmes un simptomi, piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa vai intersticiāli infiltrāti radioloģiskos izmeklējumos, un kuriem ar atbilstošu izmeklēšanu izslēgta infekcioza, onkoloģiska un cita simptomu etioloģija. Visiem pacientiem ar apstiprinātu pneimonītu pilnīgi jāpārtrauc Vioice lietošana.

Caureja vai kolīts

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par smagu caureju un tās klīniskām sekām, piemēram, dehidratāciju un akūtu nieru bojājumu, kā arī kolītu, un tās var rasties ar Vioice ārstētiem pacientiem.

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas caureja un citi kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā un gļotas vai asinis izkārnījumos. Atbilstoši caurejas vai kolīta smagumam var būt nepieciešama Vioice devas atlikšana, samazināšana vai lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 5. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja Vioice lietošanas laikā rodas caureja vai citi kolīta simptomi, pacientiem jāiesaka sākt pretcaurejas līdzekļu lietošanu, palielināt perorālu šķidrumu uzņemšanu un informēt ārstu. Pacientiem ar kolītu var būt nepieciešama papildu ārstēšana, piemēram, ar enterālas un/vai sistēmiskas darbības steroīdiem.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar alpelizibu un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas ar alpelizibu pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija. Tā kā pašlaik nav zināms, vai alpelizibs var mazināt sistēmiski darbojošos hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjeras metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru dzimumpartneres ir grūtnieces, kurām, iespējams, ir iestājusies grūtniecība vai kurām varētu iestāties grūtniecība, alpeliziba lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas ar alpelizibu pārtraukšanas dzimumakta laikā ir jālieto prezervatīvi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ilgtermiņa Vioice ietekme uz pediatriko pacientu ar PROS augšanu un attīstību vecumā no 2 līdz < 18 gadiem nav zināma.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP - breast cancer resistance protein) inhibitori

Alpelizibs ir BCRP substrāts *in vitro*. BCRP ir iesaistīts alpeliziba hepatobiliārajā eksportā un zarnu sekrēcijā, tāpēc BCRP inhibēšana aknās un zarnās eliminācijas laikā var izraisīt alpeliziba sistēmiskās iedarbības palielināšanos. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar BCRP inhibitoriem (piemēram, ciklosporīnu), jāievēro piesardzība un jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

Zāles, kas var pazemināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Skābi mazinoši līdzekļi

Vienlaicīga H2 receptoru antagonista ranitidīna lietošana kombinācijā ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu, kuras lietošana ieteikta onkoloģijā, nedaudz samazināja alpeliziba biopieejamību un kopējo iedarbību. Zema tauku un zema kaloriju satura (ZTZK) maltītes klātbūtnē, lietojot ranitidīnu, AUC_{inf} samazinājās par vidēji 21% un C_{max} par 36%. Bez ēdiena klātbūtnes efekts bija izteiktāks ar AUC_{inf} samazināšanos par 30% un C_{max} samazināšanos par 51%, lietojot ranitidīnu, salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā bez ranitidīna vienlaicīgas lietošanas. Populācijas FK analīze neuzrādīja skābi mazinošo līdzekļu, ieskaitot protonu sūkņa inhibitorus, H2 receptoru antagonistus un antacīdus, vienlaicīgas lietošanas būtisku ietekmi uz alpeliziba farmakokinētiku. Tādēļ alpelizibu var lietot vienlaicīgi ar skābi mazinošiem līdzekļiem, nodrošinot, ka alpelizibu lieto tūdaļ pēc ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori

Veseliem pieaugušajiem (N=25) 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A4 induktors) lietošana vienu reizi dienā 7 dienas, kam sekoja vienlaicīga lietošana ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu 8. dienā, samazināja alpeliziba C_{max} par 38% un AUC par 57%. 600 mg rifampicīna lietošana vienu reizi dienā 15 dienas vienlaicīgi ar 300 mg alpeliziba vienu reizi dienā, sākot no 8. līdz 15. dienai, samazināja alpeliziba līdzsvara koncentrācijas C_{max} par 59% un AUC par 74%.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru samazina alpeliziba AUC, kas var samazināt alpeliziba efektivitāti. Jāizvairās no alpeliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, apalutamīdu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu, rifampicīnu, asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamas zāles bez CYP3A4 inducēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt alpelizibs

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem (piemēram, everolimu, midazolāmu), CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu), CYP2C9 substrātiem (piemēram, varfarīnu), CYP2C19 substrātiem (piemēram, omeprazolu), devas pielāgošana nav nepieciešama. CYP2B6 substrātiem (piemēram, bupropionam), lietojot vienlaicīgi ar alpelizibu, netika novērotas būtiskas iedarbības izmaiņas, tomēr rezultāti jāapsver piesardzīgi ierobežoto datu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar everolimu, jutīgu CYP3A4 substrātu, tika apstiprināts, ka nepastāv klīniski nozīmīgas alpeliziba un CYP3A4 substrātu FK mijiedarbības (AUC samazināšanās par 11,2%). Lietojot alpelizibu devu diapazonā no 250 mg līdz 300 mg, netika novērotas everolima iedarbības izmaiņas.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar alpelizibu palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 19%, salīdzinot ar lietošanu tikai ar S-varfarīnu, kas liecina, ka alpelizibs ir viegls CYP2C9 inhibitors.

Vielas, kas ir transportolbaltumvielu substrāti

In vitro novērtējumi liecināja, ka alpelizibam (un/vai tā metabolītam BZG791) ir potenciāls inhibēt OAT3 zāļu transportolbaltumvielas un zarnu BCRP un P-gp aktivitāti. Alpelizibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem šo transportolbaltumvielu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, jo alpelizibs var palielināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu alpeliziba un hormonālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbības potenciālu, nav veikti.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un vēža pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija. Tā kā pašlaik nav zināms, vai alpelizibs var mazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru partnerēm ir grūtniecība, iespējams, ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība, Vijoice lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas dzimumakta laikā jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Dati par alpeliziba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Tomēr alpeliziba darbības mehānisms liecina par iedzimtu anomāliju risku. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vijoice nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar alpelizibu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ir jānosaka grūtniecības statuss.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alpelizibs izdalās cilvēka mātes pienā.

Ņemot vērā nopietnu nevēlamu blakusparādību risku ar krūti barotam zīdainim, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Vijoice pēdējās devas sievietēm ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Klīniskie dati par alpeliziba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes un fertilitātes pētījumiem ar dzīvniekiem, alpelizibs var samazināt fertilitāti vīriešiem un reproduktīvā vecuma sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vijoice nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pieaugušiem onkoloģiskiem pacientiem, kuri ārstēti ar alpelizibu, ir novērots nogurums un neskaidra redze, un tas var rasties arī pacientiem, kuri ārstēti ar Vijoice. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja ārstēšanas laikā viņiem rodas nogurums vai neskaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pieaugušiem pacientiem biežākās NBP (jebkādas pakāpes) bija hiperglikēmija (27,8%), caureja (27,8%), galvassāpes (22,2%), stomatīts (16,7%), alopēcija (16,7%), dermatīts (16,7%), sausa āda (16,7%) un slikta dūša (11,1%). 3.-4. pakāpes NBP bija pazemināts fosfātu līmenis asinīs (11,1%), dehidratācija (5,6%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (5,6%) un paaugstināts glikozes līmenis (5,6%). Nopietnas NBP (jebkāda pakāpe) bija dehidratācija (5,6%) un hiperglikēmija (5,6%). NBP (jebkādas pakāpes) alopēcijas dēļ tika samazināta deva (5,6%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija vemšana (5,6%), slikta dūša (5,6%), gļotādu sausums (5,6%) un galvassāpes (5,6%).

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pediatriskajiem pacientiem biežākās (jebkādas pakāpes) NBP bija stomatīts (23,1%) un caureja (12,8%). Par 3.-4. pakāpes NBP netika ziņots. Nopietnas (jebkādas pakāpes) NBP bija vemšana (2,6%) un dehidratācija (2,6%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija vemšana (2,6%) un dehidratācija (2,6%).

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatriskajiem pacientiem biežākās (jebkādas pakāpes) NBP bija sāpes vēderā (33,7%), galvassāpes (30,3%), caureja (28,1%) un vemšana (24,7%). 3.-4. pakāpes NBP bija paaugstināts lipāzes līmenis (3,4%), samazināta ēstgriba (1,1%) un caureja (1,1%). Nopietnas (jebkādas pakāpes) NBP bija caureja (1,1%), galvassāpes (1,1%) un izsitumi (1,1%). Zāļu lietošana NBP dēļ tika pārtraukta 9,0% pacientu; biežākās NBP, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, bija vemšana (2,2%), izsitumi (2,2%) un caureja (2,2%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta, bija alopēcija (2,2%) un samazināta ēstgriba (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību saraksts ir veidots, pamatojoties uz retrospektīvajiem medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumiem 18 pieaugušiem un 39 pediatriskiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alpelizibu līdzcietīgas lietošanas programmā ar sākumdevu 250 mg pieaugušiem pacientiem un 50 mg pediatriskiem pacientiem. Iedarbības ilguma mediāna bija 42 mēneši (diapazons: 3,4 - 74,8 mēneši). Nevēlamo blakusparādību saraksts ir pamatots arī ar datiem no II fāzes intervences klīniskā pētījuma 89 pediatriskiem pacientiem (tai skaitā 82 pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem un 7 pacientiem vecumā no 2 līdz < 6 gadiem), kuri tika ārstēti ar alpelizibu, lietojot 50 mg sākumdevu. Iedarbības ilguma mediāna bija aptuveni 30 mēneši. Katrā orgānu sistēmas grupā NBP ir sarindotas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrā biežuma grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt atbilstošā biežuma grupa katrai NBP ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz < $1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz < $1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz < $1/1\,000$); ļoti reti (< $1/10\,000$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

8. tabula. Vijoice saņemušajiem pacientiem novērotās NBP

Zāļu nevēlamās blakusparādības	EPIK-P1 un EPIK-P3* retrosektīvā perioda apvienotie dati		EPIK-P2 ¹	Lielākā biežuma kategorija pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem
	Pieaugušie pacienti N = 18	Pediatriskie pacienti N = 39	Pediatriskie pacienti N = 89	
	Visas pakāpes n (%)	Visas pakāpes n (%)	Visas pakāpes n (%)	
Imūnās sistēmas traucējumi				
Paaugstināta jutība [#]	-	-	-	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Hiperglikēmija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Ļoti bieži
Dehidratācija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Caureja	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Ļoti bieži
Vemšana	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Ļoti bieži
Stomatīts	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Ļoti bieži
Slikta dūša	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Izsitumi ³	-	-	10 (11,2)	Ļoti bieži
Dermatīts ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Ļoti bieži
Sausa āda	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Ļoti bieži
Alopēcija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Ļoti bieži
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Bieži
Nieze	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Ģlotādu sausums ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Bieži
Izmeklējumi⁷				
Pazemināts fosfātu līmenis asinīs	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Ļoti bieži
Pazemināts kalcija līmenis asinīs ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Ļoti bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Ļoti bieži
Paaugstināts glikozētā hemoglobīna līmenis ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Ļoti bieži
Paaugstināts glikozes līmenis	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Ļoti bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Ļoti bieži
Smaguma pakāpe atbilstoši CTCAE 4.03. versijai				
¹ EPIK-P2 dati attiecas uz alpelzība terapijas periodu, kas ietver pediatriskos pacientus, kuri ir saņēmuši vismaz vienu alpelizība devu, tai skaitā pacientus, kuriem pēc 16 nedēļu placebo kontrolētā perioda terapija nomainīta no placebo uz alpelizību.				
² Hiperglikēmija: ietver hiperglikēmiju, paaugstinātu glikozētā hemoglobīna līmeni un paaugstinātu glikozes līmeni asinīs.				
³ Izsitumi: ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus un papulozus izsitumus. Par izsitumiem tika ziņots 13,8% pieaugušo pacientu, kuri pētījumā EPIK-P2 tika ārstēti ar ieteikumos neminēto alpelizība 125 mg devu.				
⁴ Dermatīts: ietver dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un ekzēmu.				
⁵ Akne: ietver akni un aknes veida dermatītu.				
⁶ Ģlotādu sausums: ietver mutes sausumu un vulvovaginālo sausumu.				
⁷ Laboratorisko terminu biežums atspoguļo to pacientu īpatnību, kuriem konstatēti sliktākie laboratoriskie rezultāti pēc terapijas sākuma.				
⁸ Šim parametram tika izmantotas atbilstoši kalcija līmenim koriģētās vērtības.				
⁹ CTCAE klasifikācija nav pieejama.				
¹⁰ Par paaugstinātu lipāzes līmeni tika ziņots 23,8% pieaugušo pacientu, kuri pētījumā EPIK-P2 tika ārstēti ar ieteikumos neminēto alpelizība 125 mg devu.				
* Pētījumā EPIK-P3 40 pacientiem ārstēšana ar alpelizību tika turpināta prospektīvajā periodā. Papildu drošuma dati no EPIK-P3 prospektīvā perioda 3 gadu analīzes ar papildu iedarbības ilguma mediānu 39,1 mēneši (diapazons: 17-42 mēneši) neliecināja par papildu NBP vai klīniski nozīmīgām laboratorisko rādītāju novirzēm.				
# Ir ņemtas vērā nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ārpus pētījumu EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 drošuma vērtēšanas populācijas. Biežuma kategorija ir aprēķināta, izmantojot pētījuma EPIK-P2 datus, saskaņā ar 2009. gada ZA veidošanas vadlīniju 4.8. apakšpunktu “Spontānos ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības”				

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pacientiem, kuriem radās vismaz viena caurejas epizode (10/57), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes caurejas sākumam bija 61,3 nedēļas (diapazons: 3,3-123,1 nedēļa) un 12,4 nedēļas (diapazons: 2,4-133,4 nedēļas) attiecīgi pieaugušiem un pediatriem pacientiem. Par 2. pakāpes caureju (maksimālā pakāpe) tika ziņots 2,6% pediatriem pacientu. Pretcaurejas līdzekļus simptomu novēršanai lietoja 11,1% pieaugušo pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatriem pacientiem, kuriem radās vismaz viena caurejas epizode (25/89), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes caurejas sākumam bija 14,1 nedēļa (diapazons: 0,1-71,1 nedēļa). Par 2. un 3. pakāpes caureju tika ziņots attiecīgi 3,4% un 1,1% pacientu. Maksimālā smaguma pakāpe bija 3. pakāpe. Pretcaurejas līdzekļus simptomu novēršanai lietoja 13,5% pediatriem pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Alopēcija

Retrospektīvos medicīniskās dokumentācijas pārskates pētījumos iekļautajiem pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vismaz viena alopecijas epizode (3/18), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes alopecijas sākumam bija 31,6 nedēļas (diapazons: 13,0-34,0 nedēļas). Pieaugušiem pacientiem, kuri piedalījās II fāzes intervences klīniskajā pētījumā un tika ārstēti ar neieteicamo alpeliziba devu 125 mg, alopecija tika ziņota 36,3% pacientu.

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatriem pacientiem, kuriem bija vismaz viena alopecijas epizode (11/89), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes alopecijas sākumam bija 40,4 nedēļas (diapazons: 3,6-110,6 nedēļas).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Ar pārdozēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības, lietojot onkoloģijā, bija atbilstošas alpeliziba drošuma profilam un ietvēra hiperglikēmiju, slikto dūšu, astēniju un izsitumus.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos, ja nepieciešams, jāuzsāk vispārēja simptomātiska un atbalsta ārstēšana. Vajadzīgo antidotu nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, fosfatidilinozitola-3-kināzes (PI3K) inhibitori, ATĶ kods: L01EM03

Darbības mehānisms

Alpelizibs ir α -specifisks I klases fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K α) inhibitors. Funkcijas iegūšanas mutācijas gēnā, kas kodē PI3K katalītisko α apakšvienību (PIK3CA), izraisa PI3K α un AKT signālu aktivāciju, šūnu transformāciju un audzēju veidošanos *in vitro* un *in vivo* modeļos.

Konstatēts, ka PIK3CA aktivizējošās somatiskās mutācijas, kas izraisa mozaīkas genotipu, izraisa pāraugšanas un anomāliju spektru, kas ietver plašu klīniski atpazīstamu traucējumu grupu, ko parasti sauc par PROS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

EPIK-P1

Vijoice novērtēja retrospektīvā medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumā 57 pacientiem ar PROS vecumā no 2 gadiem, kuri saņēma Vijoice līdzjūtīgas lietošanas programmas ietvaros. Atbilstošajiem pacientiem bija PROS klīniskās izpausmes, kuras ārstējošais ārsts novērtēja kā smagas vai dzīvību apdraudošas un kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšana, un viņiem bija dokumentēti pierādījumi par mutāciju PIK3CA gēnā.

EPIK-P1 piedalījās 18 pieauguši pacienti, kuriem ieteicamā Vijoice deva bija 250 mg. Pētījumā piedalījās arī 39 pediatriski pacienti (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem), no kuriem 35 saņēma ieteicamo Vijoice sākumdevu 50 mg. Divdesmit pieciem procentiem (25,6%) pediatriko pacientu pētījuma laikā Vijoice deva bija jāpalielina vismaz vienu reizi.

Iekļaušanas brīdī pētījumā pacientu vecuma mediāna bija 14 gadi (diapazons: 2-50 gadi). 19,3% pacientu bija vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, 21,1% pacientu bija vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 28,1% pacientu bija vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, bet 31,6% bija $\geq$ 18 gadus veci; 57,9% pacientu bija sieviešu dzimuma. No iekļautajiem pacientiem 93,0% bija iedzimta pāraugšana un 7,0% bija agrīna bērībā sākusies pāraugšana. Pacientiem bija neviendabīgas PROS izpausmes, ietverot iedzimtas lipomatozas pāraugšanas, asinsvadu anomāliju, epidermālu dzimumzīmju un skoliozes/kaulu un mugurkaula/muguras smadzeņu anomāliju sindromu (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome*, CLOVES; 73,7%), megalencefālijas kapilāru malformācijas polimikroģiriju (*megalencephaly capillary malformation polymicrogyria*, MCAP; 14,0%), Klippel Trenaunay sindromu (*Klippel Trenaunay syndrome*, KTS; 8,8%), sejas infiltrējošo lipomatozi (*facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), megalencefālijas kapilāru malformāciju (*megalencephaly capillary malformation*, MCM; 1,8%) un citas (3,5%). Septiņiem procentiem (7,0%) pacientu bija vienlaicīgas CLOVES un MCAP izpausmes.

Vijoice iedarbības ilguma mediāna bija 18,1 mēneši (diapazons: 3,4-49,9 mēneši) visiem pacientiem, 19,2 mēneši (diapazons: 8-49,9 mēneši) pieaugušiem pacientiem un 18 mēneši (diapazons: 3,4-41,8 mēneši) pediatrikiem pacientiem. Septiņdesmit deviņiem procentiem (78,9%) visu pacientu, 83,3 % pieaugušo pacientu un 76,9% pediatriko pacientu Vijoice saņēma ilgāk nekā 12 mēnešus.

Pētījuma galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija radioloģiska atbildes reakcija, ko nosaka neatkarīga centralizētas radioloģiskas izvērtēšanas komiteja (*independent central radiology review*; ICRR), un ko definē kā samazinājumu par $\geq$ 20% no sākotnējās izmērāmo mērķa bojājumu (1-3 bojājumi) tilpumu summas, ar nosacījumu, ka neviens no atsevišķajiem mērķa bojājumiem nav palielinājies par $\geq$ 20% salīdzinājumā ar sākotnējo apjomu un nav notikusi citu bojājumu, kas nav mērķa bojājumi, progresēšana un nav radušies jauni bojājumi.

Papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DOR), kas definēts kā laiks no pirmās dokumentētās atbildes reakcijas līdz datumam, kad iestājusies pirmā dokumentētā slimības progresēšana vai nāve jebkura iemesla dēļ.

Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem, pediatriiskajiem un visiem pacientiem ir parādīti 9. tabulā. Primārā analīze tika veikta efektivitātes populācijas apakšgrupai (N=37), kas ietvēra 32 pacientus bez trūkstošas atbildes reakcijas 24. nedēļā (pilnīga gadījumu analīze).

9. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pētījumā EPIK-P1

Efektivitātes parametrs	Pieaugušie pacienti	Pediatriiskie pacienti	Visi pacienti
Primārā analīze^{1,2}			
Pacienti ar atbildes reakciju 24. nedēļā, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95% TI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)			
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (2,8+; 29,7+)	NS (0,03+; 42,9+)	NS (0,03+; 42,9+)
≥ 6 mēneši, %	40	71	58
≥ 12 mēneši, %	20	71	50
NS: Nav sasniegts. +: cenzēts novērojums. ¹ Pētījuma sākumā 81% pacientu bija 1 mērķa bojājums, 16% bija 2 mērķa bojājumi, bet 3% bija 3 mērķa bojājumi. ² Kā noteikts ICRR.			

Diviem pediatriiskiem pacientiem pēc 24. nedēļas bija nepieciešama operācija slimības klīniskas (radioloģiski neapstiprinātas) progresēšanas dēļ. Lietojot Vijoice pētījuma laikā, nevienam pacientam neradās jauns bojājums. Pētījuma beigās 91,2% no visiem pacientiem (88,9% pieaugušo pacientu un 92,3% pediatriisko pacientu) joprojām saņēma Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 ir II fāzes, daudzcentru, atklāts intervences pētījums (pirms kura ir bijis retrospektīvs bezintervences periods) pieaugušiem un pediatriiskiem pacientiem ar smagām vai dzīvībai bīstamām PROS komplikācijām, kuri līdzcietīgas lietošanas programmā tika ārstēti ar Vijoice, piedalījās EPIK-P1 un turpināja saņemt ārstēšanu ar alpelizibu pēc EPIK-P1 noslēguma. Šis galvenokārt bija drošuma pētījums, kurā daži efektivitātes rezultāti tika iekļauti kā sekundārie mērķa kritēriji. Vijoice iedarbības ilguma mediāna bija 6,7 gadi (diapazons: no 0,4 līdz 9,5).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Vijoice pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās PROS ārstēšanā atbilstoši pediatriiskās izpētes plānam (PIP - *paediatric investigation plan*) P/0412/2022 apstiprinātajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alpeliziba apvalkoto tablešu farmakokinētika tika pētīta pacientiem no 2 gadu vecuma ar PROS, lietojot zāles saskaņā ar perorālas dozēšanas shēmu diapazonā no 50 mg līdz 250 mg dienā pēc ēšanas.

Uzsūkšanās

Pēc alpeliziba iekšķīgas lietošanas kopā ar uzturu laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 3,0 stundas. Uzturs ietekmē lielās devās lietota alpeliziba uzsūkšanos, un Vijoice ir jālieto tūlīt pēc uztura uzsākšanas aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Relatīvā biopieejamība

Nav pierādīts, ka sasmalcināta apvalkotā tablete, kas tiek lietota ūdenī pagatavotas iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā, ir bioekvivalenta veselai apvalkotoi tabletei. Taču relatīvās biopieejamības salīdzinošajā pētījumā, lietojot onkoloģijā ieteikto 300 mg devu, no sasmalcinātām tabletēm pagatavotajai suspensijai bija līdzīga iedarbība kā veselām tabletēm (C_{max} attiecība 1,00; AUC attiecība 0,96), kas neliecina par klīniski nozīmīgām iedarbības atšķirībām.

Alpeliziba 50 mg apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas alpeliziba 50 mg granulām, lietojot pēc ZTZK maltītes, kas liecina, ka alpeliziba uzsūkšanās ātrums un apjoms no šīm divām zāļu formām, lietojot kopā ar uzturu, klīniski būtiski neatšķiras.

Pārtikas ietekme

Lietojot lielās devās, alpeliziba uzsūkšanos ietekmē pārtika. Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 300 mg alpeliziba perorālas devas, kas ieteicama onkoloģijā, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, augsta tauku satura augstu kaloriju (ATAK) satura maltīte palielināja AUC_{inf} par 73% un C_{max} par 84%, un zema tauku satura zemu kaloriju (ZTZK) satura maltīte palielināja AUC_{inf} par 77% un C_{max} par 145%. Paaugstināta šķīdība kuņģa-zarnu traktā žults ietekmē, kas izdalās kā atbildes reakcija uz uzņemto uzturu neatkarīgi no maltītes tauku vai kaloriju satura, ir iespējama uztura ietekmes iemesls.

Pēc vienreizējas alpeliziba granulu 50 mg devas iekšķīgas lietošanas kopā ar ZTZK maltīti netika novērota klīniski nozīmīga uztura ietekme uz alpeliziba farmakokinētiku, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt Vijoice 50 mg granulu paciņā zāļu aprakstu).

Izkliede

Alpelizibs mēreni saistās ar olbaltumvielām ar 10,8% brīvo frakciju neatkarīgi no koncentrācijas. Alpeliziba izkliede bija vienāda eritrocītos un plazmā ar vidējo asins/plazmas attiecību *in vivo* 1,03. Tā kā alpelizibs ir cilvēka izplūdes transportolbaltumvielu substrāts, nav paredzams, ka tas šķērsos hematoencefālisko barjeru. Atsauces pacientam ar PROS (sieviešu dzimums, normāla nieru darbība, 61 kg) ar populācijas FK modelēšanu aprēķinātais alpeliziba izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc iekšķīgas lietošanas (V_{ss}/F) ir aptuveni 136 litri.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecināja, ka galvenais metaboliskais ceļš ir hidrolīzes metabolīta BZG791 veidošanās ķīmiskās un enzimatiskās amīdu hidrolīzes ceļā, kam sekoja CYP3A4 mediēta hidroksilācija. Alpeliziba hidrolīze notiek sistēmiski gan ķīmiskas sadalīšanās, gan enzimatiskas hidrolīzes ceļā ar plaši ekspresētiem augstas kapacitātes enzīmiem (esterāzes, amidāzes, holīnesterāze), kas neaprobežojas tikai ar aknām. CYP3A4 mediētie metabolīti un glikuronīdi veidoja ~15% no devas; BZG791 veidoja ~40-45% no devas. Pārējā deva, kas neizmainīta alpeliziba veidā tika konstatēta urīnā un fēcēs, vai nu izdalījās alpeliziba veidā, vai neuzsūcās.

Eliminācija

Izmantojot populācijas FK modelēšanu, aprēķināts, ka alpeliziba eliminācijas pusperiods atsauces pacientam ar PROS (sieviešu dzimums, normāla nieru darbība, 61 kg) ir 7,7 stundas.

Masas līdzsvara pētījumā cilvēkiem pēc perorālas lietošanas alpelizibs un tā metabolīti galvenokārt tika konstatēti fecēs (81,0%) alpeliziba veidā vai metabolizēti kā BZG791. Izdalīšanās urīnā ir neliela (13,5%), ar alpelizibu neizmainītā veidā (2%). Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]-alpeliziba devas lietošanas 8 dienu laikā tika atgūti 94,5% no kopējās ievadītās radioaktīvās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Noteikts, ka farmakokinētika ir lineāra attiecībā uz devu un laiku, lietojot pēc maltītes devas no 30 līdz 450 mg. Pēc vairākām devām alpeliziba iedarbība (AUC) līdzsvara stāvoklī ir tikai nedaudz augstāka nekā vienas devas iedarbība, ar vidējo uzkrāšanos no 1,3 līdz 1,5, lietojot zāles katru dienu.

Metaboliskā mijiedarbība

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Zāļu mijiedarbības pētījumā 300 mg alpeliziba atkārtotu devu lietošana vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4 (midazolāms), CYP2C8 (repaglinīds), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (omeprazols) un CYP2B6 (bupropions) substrātiem vienas devas veidā, ievadot jaukti, parādīja, ka nav klīniski nozīmīgas FK mijiedarbības. Dati par CYP2B6 substrātu (bupropionu) ir jāinterpretē piesardzīgi maza paraugkopas lieluma dēļ.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 300 mg alpeliziba devām līdzsvara koncentrācijā palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un 19% attiecīgi AUC_{inf} un C_{max}, salīdzinot ar S-varfarīna lietošanu atsevišķi. Tas norāda, ka alpelizibs ir vājš CYP2C9 inhibitors.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar jutīgo CYP3A4 un P-gp substrātu everolimu pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem AUC samazinājās par 11,2%. Zāļu mijiedarbības ar CYP3A4 substrātiem rezultātā nav gaidāmas nekādas klīniski nozīmīgas izmaiņas.

CYP3A4 induktori

Zāļu mijiedarbības pētījumā vienlaicīga alpeliziba un rifampicīna, spēcīga CYP3A4 induktora, lietošana apstiprināja, ka pastāv klīniski nozīmīga FK mijiedarbība starp alpelizibu un spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar transportolbaltumvielām saistīta mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt alpeliziba (un/vai tā metabolīta BZG791) inhibējošu ietekmi uz nieru organisko anjonu transportolbaltumvielu OAT3, lietojot terapeitiskajā devā.

Alpelizibs *in vitro* uzrādīja tikai vāju inhibējošu ietekmi uz plaši ekspresētām izplūdes transportolbaltumvielām (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), šķīstošo nesēju transportolbaltumvielām aknu ieejā (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) un šķīstošo nesēju transportolbaltumvielām nierēs (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Tā kā nesaistītas sistēmiskas līdzsvara stāvokļa koncentrācijas (vai koncentrācijas pie aknu ieejas) gan terapeitiskajā devā, gan maksimāli pieļaujamajā devā ir ievērojami zemākas nekā eksperimentāli noteiktās nesaistītās inhibēšanas konstantes vai IC₅₀, inhibēšanai nav klīniskas nozīmes. Augstās alpeliziba koncentrācijas dēļ zarnu lūmenā nevar pilnībā izslēgt ietekmi uz zarnu P-gp un BCRP.

Īpašās pacientu grupas

Vecuma un dzimuma ietekme

Populācijas FK analīzes, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par pieaugušiem vēža slimniekiem un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, liecināja, ka vecuma un dzimuma ietekmes uz alpeliziba sistēmisko iedarbību dēļ deva, visticamāk, nebūs jāpielāgo.

Kermeņa masas ietekme

Populācijas FK analīzi, kuru pamatā ir dati par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, liecina, ka alpeliziba šķietamais klīrenss un izkļedes tilpums palielinās līdz ar ķermeņa masu. Tā rezultātā mazāka ķermeņa masa ir saistīta ar lielāku sistēmisko iedarbību, savukārt lielāka ķermeņa masa ir saistīta ar mazāku iedarbību, lietojot to pašu devu. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, šīs ietekmes apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu un devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem ar PROS nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Pediatriem pacientiem ar PROS novērotie līdzsvara stāvokļa FK dati liecina par skaidru ķermeņa masas ietekmi uz alpeliziba iedarbību. Pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem, kuri tika ārstēti ar alpelizibu 50 mg vienu reizi dienā, vidējais līdzsvara stāvokļa AUC_{24h} samazinājās no aptuveni 7 250 ng·h/ml pacientiem < 30 kg līdz 2 540 ng·h/ml pacientiem ≥ 60 kg (samazinājums par $\approx 65\%$), savukārt vidējā $C_{max,ss}$ samazinājās no aptuveni 747 ng/ml līdz 300 ng/ml (samazinājums par $\approx 60\%$).

Alpelzība farmakokinētika pediatriem pacientiem vecumā līdz 2 gadiem vēl nav noteikta.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi pacientiem ar vēzi un pacientiem ar PROS, kas ietvēra 174 pacientus ar vēzi vecumā no 65 gadiem (maksimālais vecums 87 gadi), klīniski nozīmīga vecuma ietekme uz alpeliziba sistēmisko iedarbību netiek prognozēta. FK dati par gados vecākiem pacientiem ar PROS nav pieejami.

Rase/etniskā izcelsme

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 542 baltās rases pacientus, 107 aziātu pacientus, 12 melnās rases vai afroamerikāņu pacientus, 21 citas rases pacientu un 15 nezināmas rases pacientus, neliecina par rases klīniski nozīmīgu ietekmi uz alpeliziba sistēmisko iedarbību.

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 105 spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes pacientus, 523 citas, nevis spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes pacientus un 69 nezināmas etniskās izcelsmes pacientus, neliecina par etniskās izcelsmes klīniski nozīmīgu ietekmi uz alpeliziba sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

FK pētījums pieaugušiem dalībniekiem ar normālu vai traucētu aknu darbību liecināja, ka vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz alpeliziba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dalībniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem alpeliziba maksimālā iedarbība bija līdzīga kā veseliem dalībniekiem (C_{max} GMR [ģeometriski vidējā attiecība]=1,00, un alpeliziba kopējā iedarbība bija par aptuveni 26% lielāka (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 433 pacientus ar normālu nieru darbību ($aGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/min), 198 pacientus ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($aGFR$ no 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) / ($CLcr$ no 60 līdz < 90 ml/min) un 66 pacientus ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGFR$ no 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m²), liecina, ka viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmē alpeliziba iedarbību tā, ka būtu nepieciešama devas pielāgošana. FK dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums un atkārtotu devu toksicitāte

Lielākā daļa novēroto alpeliziba efektu bija saistīti ar alpeliziba kā p110 α specifiskā PI3K ceļa inhibitora farmakoloģisko aktivitāti, piemēram, ietekme uz glikozes homeostāzi, kas izraisa hiperglikēmiju, un paaugstināta asinsspiediena risku. Kaulu smadzenes un limfoidie audi, aizkuņģa dziedzeris un daži abu dzimumu reproduktīvie orgāni bija galvenie blakusparādību mērķa orgāni. Četrus vai 13 nedēļu atkārtotas devas toksicitātes pētījumos, kas tika sākti 8-10 nedēļas vecām žurkām, tika konstatēta deģeneratīva ietekme uz griezējzobiem un kaulu augšanas plātnītēm. Pie līmeņa bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*no observed adverse effect level*; NOAEL) 4 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbības līmenis bija 1,3 un 2,5 reizes augstāks par aprēķināto iedarbību (AUC) pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu attiecīgi 250 mg un 50 mg dienā. 13 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbības līmenis bija 0,2 un 0,3 reizes augstāks par aprēķināto iedarbību (AUC) pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu attiecīgi 250 mg un 50 mg dienā. Ietekme uz kaulu smadzenēm, kaulu augšanas plātnītēm, griezējzobiem un limfoidajiem audiem parasti bija atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu. Ietekme uz aizkuņģa dziedzeri un reproduktīviem orgāniem nebija pilnīgi atgriezeniska, bet uzrādīja tendenci uz atgriezeniskumu. Izpētes pētījumos ar žurkām konstatēja ādas iekaisuma izmaiņas. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot klīniski nozīmīgas devas atbilstoši AUC, tika novērotas blakusparādības.

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģija

In vitro hERG kanālu inhibīcija (IC₅₀ 9,4 μ M, kas atbilst aptuveni 4,2 μ g/ml brīvo zāļu) tika konstatēta pie koncentrācijas, kas ~21 un ~31 reizi pārsniedz aprēķināto nesaistītā alpeliziba maksimālo (augstāko) koncentrāciju plazmā cilvēkam, lietojot ieteiktās maksimālās alpeliziba devas pieaugušajiem un bērniem attiecīgi 250 mg dienā (pieaugušajiem) vai 50 mg dienā (vecumā no 2 līdz 5 gadiem). Suņiem nozīmīgu elektrofizioloģisko iedarbību nenovēroja.

Kancerogenitāte un genotoksicitāte

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā žurkām, lietojot katru dienu iekšķīgi devās līdz 4 mg/kg (kas atbilstoši AUC aptuveni 0,3 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību pacientiem, lietojot lielāko ieteikto devu 250 mg dienā), alpelizibs nebija kancerogēns.

Alpeliziba standarta genotoksicitātes *in vitro* pētījumu rezultāti bija negatīvi. Alpelizibs nebija genotoksisks atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām, kurā tika integrēta mikrokodolu analīze, līdz iedarbības līmenim, kas aptuveni 2,6 un 5,0 reizes pārsniedz paredzamo iedarbību (AUC) cilvēkiem, lietojot ieteicamo alpeliziba devu attiecīgi 250 mg vai 50 mg dienā.

Reproduktīvā toksicitāte

Embriofetālās attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem liecināja, ka alpeliziba perorāla lietošana organoģenēzes laikā izraisīja embriotoksicitāti, fetotoksicitāti un teratogenitāti. Žurkām un trušiem pēc prenatālas alpeliziba iedarbības tika novērota palielināta pirms- un pēcimplantācijas augļa zaudējuma sastopamība, samazināta augļa masa un palielināta augļa anomāliju sastopamība (palielināti smadzeņu ventrikuli, samazināta kaulu osifikācija un skeleta malformācijas), sākot ar iedarbību, kas ir mazāka par vidējo iedarbību, kas sagaidāma pieaugušiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar 250 mg dienā alpeliziba, liecinot par iespējamo klīnisko nozīmīgumu.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērotas blakusparādības reproduktīvajiem orgāniem, piemēram, maksts un dzemdes atrofija un meklēšanās cikla izmaiņas žurkām, samazināta prostatas un sēklinieku masa žurkām un suņiem un prostatas atrofija suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, pamatojoties uz AUC.

Fertilitātes pētījumos, kas veikti ar žurku tēviņiem un mātītēm, tika novērota līdzīga ietekme. Mātītēm tika novērots palielināts pirms- un pēcimplantācijas bojāejas gadījumu skaits, kas izraisīja implantācijas vietu un dzīvu embriju skaita samazināšanos, ja iedarbības līmenis (AUC) aptuveni divas reizes pārsniedz ieteicamo pieaugušo devu 250 mg dienā. Tēviņiem nebija ietekmes uz fertilitāti un reproduktīvo spēju, tostarp spermatozoīdu skaitu un kustīguma parametriem, ja iedarbības līmenis bija līdzvērtīgs aprēķinātajai iedarbībai (AUC) cilvēkiem, lietojot pieaugušajiem ieteikto devu 250 mg dienā. Tomēr, ja iedarbības līmenis (AUC) bija atbilstošs vai zemāks par pieaugušiem cilvēkiem lietoto 250 mg dienā devu, bija samazināts palīgdziedzeru svars (sēklas pūslīši, prostata), kas mikroskopiski korelēja ar atrofiju un/vai samazinātu sekrēciju attiecīgi prostatā un sēklas pūslīšos.

Fototoksicitāte

In vitro fototoksicitātes testā ar peles Balb/c 3T3 fibroblastu šūnu līniju alpelizibam nenovēroja būtisku fototoksicitātes potenciālu.

Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

9 nedēļu žurku juvenīlās toksicitātes pētījumā, ko uzsāka 7 dienas veciem dzīvniekiem, NOAEL 6 mg/kg/dienā izraisīja zemāku iedarbības līmeni (AUC) nekā pediatriem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 50 mg/dienā. Lietojot devu 20 mg/kg/dienā (no 2,2 līdz 4,2 reizēm lielāka par aprēķināto iedarbību [AUC] pediatriem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 50 mg/dienā), novēroja nevēlamu un neatgriezenisku ietekmi uz nierēm, tai skaitā minimāli līdz mēreni pastiprinātu ekstracelulārās matricēs nogulsnešanos mazo asinsvadu sienās un ap tiem, kā arī minimālu līdz mērenu kanāliņu deģenerāciju/reģenerāciju nieru kārpīnā un serdē. Atveseļošanās perioda beigās tika novērota ar to korelējoša minimāli paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija. Nav paredzams, ka, pamatojoties uz starpsugu postnatālās nieru attīstības salīdzinājumu, šie efekti būtu klīniski nozīmīgi pacientiem no 2 gadu vecuma.

Turklāt, novēroja samazinātu barības uztņemšanu, mazāku ķermeņa masu un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu, aizkavētu dzimumnobriešanu tēviņiem un samazinātu augšstilba kaula garumu, lietojot 20 mg/kg/dienā. Netika ziņots par histopatoloģiskām atradēm kaulos, tai skaitā augšanas plātnē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Mannīts (E421)
Nātrija cietes glikolāts
Hipromeloze (E464)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172), attiecas tikai uz 50 mg un 200 mg stiprumu
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/alumīnija (polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna/alumīnija) blisteris, kas noslēgts blistera ietvarā ar 14 apvalkotām tabletēm.

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 28 apvalkotām tabletēm.

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 28 apvalkotām tabletēm.

Vijoice 50 mg un 200 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 56 apvalkotām tabletēm (28 pa 50 mg un 28 pa 200 mg).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par Vijoice sagatavošanu un ievadīšanu iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā

Pacienti, kuri nespēj norīt tabletes, Vijoice var pagatavot kā iekšķīgi lietojamu suspensiju un lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu):

- Ielieciet Vijoice tableti(-es) krūzē ar 50-150 ml ūdens, ļaujiet pastāvēt aptuveni 5 minūtes un pēc tam sasmalciniet. Suspensijas pagatavošanai izmantojiet tikai ūdeni.
- Sasmalciniet tableti(-es) ar karoti un maisiet, līdz tiek iegūta suspensija iekšķīgai lietošanai.
- Lietojiet suspensiju iekšķīgai lietošanai tūlīt pēc pagatavošanas.
- Pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas tajā pašā krūzē pievienojiet aptuveni 20-50 ml ūdens. Maisiet ar to pašu karoti, lai no jauna suspendētu visas atlikušās daļiņas, un izdzeriet visu krūzes saturu. Ja daļiņas paliek, atkārtojiet šo darbību.
- Ja suspensija iekšķīgai lietošanai netiek izlietota 60 minūšu laikā pēc pagatavošanas, iznīciniet to.

Norādījumi par Vijoice sagatavošanu un ievadīšanu caur barošanas zondi

Pacienti, kuri nespēj norīt, Vijoice var ievadīt caur barošanas zondi. No Vijoice apvalkotajām tabletēm jāpagatavo suspensija un tā jāievada caur 5-12 Fr diametra silikona vai poliuretāna nazogastrālo zondi (maksimālais novērtētais caurules garums: 160 cm) vai caur 12-24 Fr diametra silikona kuņģa zondi (maksimālais novērtētais caurules garums: 3,5 cm) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Suspensija no Vijoice tabletēm jāpagatavo šādi:

- Ielieciet Vijoice tableti(-es) krūzē, kurā ir aptuveni 40 ml ūdens, ļaujiet pastāvēt aptuveni 5 minūtes un pēc tam sasmalciniet. Suspensijas pagatavošanai izmantojiet tikai ūdeni.

- Sasmalciniet tableti(-es) ar karoti un maisiet, līdz izveidojas suspensija.
- Tūlīt pēc pagatavošanas ievelciet suspensiju no krūzes šļircē un ievadiet caur barošanas zondi.
- Pēc suspensijas ievadīšanas caur barošanas zondi tajā pašā krūzē ieļējiet apmēram 40 ml ūdens. Samaisiet šķidrumu ar to pašu karoti, lai atkārtoti suspendētu atlikušās daļiņas. Ievelciet krūzes saturu tajā pašā šļircē un ievadiet to caur barošanas zondi. Ja ir atlikušas daļiņas, atkārtojiet šo darbību.
- Ja suspensija 60 minūšu laikā pēc pagatavošanas nav izlietota, iznīciniet to.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 50 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā (granulas).

Balts līdz gandrīz balts irdens pulvera un granulu maisījums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vijoice ir paredzēts tādu pieaugušo un pediatrisko pacientu no 2 gadu vecuma ārstēšanai, kuriem ir smagas vai dzīvībai bīstamas ar PIK3CA saistītā pāraugšanas spektra (*PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) izpausmes un nepieciešama sistēmiskā terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Vijoice jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze PROS ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ir 250 mg, lietojot vienu reizi dienā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja slimība progresē, pasliktinās PROS simptomi vai ja rodas nepieņemama toksicitāte atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam.

Pediatriskā populācija (no 2 līdz < 18 gadu vecumam)

Pediatriskiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 50 mg, lietojot vienu reizi dienā. Ārstēšana jāpārtrauc, ja slimība progresē, pasliktinās PROS simptomi vai ja rodas nepieņemama toksicitāte atbilstoši ārstējošā ārsta novērtējumam.

Pediatriskiem ≥ 6 gadus veciem pacientiem pēc 24 nedēļu ārstēšanas ar 50 mg vienu reizi dienā jāapsver devas palielināšana līdz 125 mg vienu reizi dienā atbildes reakcijas (klīniskai/radioloģiskai) optimizēšanai. Kad pediatriskais patients sasniedz 18 gadu vecumu, jāapsver pakāpeniska devas palielināšana līdz 250 mg. Ieteicamā devas palielināšana atbilstoši vecuma grupai ir norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamais devas līmenis pediatriškai populācijai (no 2 līdz < 18 gadu vecumam)

Pacienta vecums (gadi)	Sākumdeva	Devas palielināšana
no 2 līdz < 6	50 mg vienu reizi dienā	Nav piemērojama
no 6 līdz < 18	50 mg vienu reizi dienā	125 mg vienu reizi dienā

Zāļu formu 50 mg granulas paciņā drīkst lietot tikai 50 mg devas nodrošināšanai. Pieaugušiem pacientiem zāļu formu 50 mg granulas paciņā drīkst lietot tikai tad, ja ir samazināta deva (skatīt 2. tabulu). Lai iegūtu 125 mg, 200 mg vai 250 mg devu, nedrīkst kombinēt vairākas paciņas, kas satur 50 mg granulas.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, to var lietot nekavējoties pēc ēdienreizes 9 stundu laikā pēc parastā devas lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk nekā 9 stundas, tajā dienā deva jāizlaiž. Nākamajā dienā deva jālieto parastajā laikā.

Vemšana

Ja pacientam ir vemšana pēc devas lietošanas, tajā dienā nedrīkst lietot papildu devu un nākamajā dienā jāturpina lietošana atbilstoši ierastajam grafikam parastajā laikā.

Devas pielāgošana

Smaigu vai nepanesamu nevēlamu zāļu blakusparādību (NBP) ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga devas pārtraukšana, devas samazināšana un/vai Vijoice lietošanas pārtraukšana.

Ieteicamā Vijoice devas samazināšana NBP gadījumā pieaugušo un pediatriškai populācijai ir norādīta 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi par Vijoice devas samazināšanu NBP gadījumā pieaugušiem un pediatriškiem pacientiem

Rīcība	Vijoice deva pirms devas samazināšanas	Samazinātā Vijoice deva
Pieaugušie pacienti		
Pirmā devas samazināšana	250 mg vienu reizi dienā	125 mg vienu reizi dienā
Otrā devas samazināšana	125 mg vienu reizi dienā	50 mg vienu reizi dienā
Pediatriškie pacienti		
Devas samazināšana	125 mg vienu reizi dienā	50 mg vienu reizi dienā
	50 mg vienu reizi dienā	Nav piemērojams

Vijoice lietošana jāpārtrauc pieaugušiem vai pediatriškiem pacientiem, kuriem ir 50 mg dienas devas nepanesība.

3.-6. tabulā ir apkopoti ieteikumi par Vijoice devas pārtraukšanu, samazināšanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu, ārstējot noteiktas NBP. Katra pacienta ārstēšanas plāna noteikšanai, pamatojoties uz individuālo ieguvuma/riska novērtējumu jāvadās pēc ārstējošā ārsta klīniskā novērtējuma, ieskaitot apstiprinošos laboratoriskos rādītājus, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu.

Hiperglikēmija

Vienmēr jāapsver konsultācija ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā, un tā ir ieteicama pacientiem ar pirmsdiabēta stāvokli vai tiem, kuriem glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD) > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l, ķermeņa masas indekss (KMI) ≥ 30 vai vecums ≥ 75 gadi.

Pacientiem ar cukura diabētu vienmēr jākonsultējas ar diabetologu vai veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana hiperglikēmijas gadījumā

GLTD ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
Devas pielāgošanai un ārstēšanai jāpamatojas tikai uz glikozes līmeni (plazmā/asinīs) tukšā dūšā.	
1. pakāpe > ANR*-160 mg/dl vai > ANR-8,9 mmol/l	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju ² .
2. pakāpe > 160-250 mg/dl vai > 8,9-13,9 mmol/l	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju ² . Pieaugušie pacienti: - Ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu perorālo pret diabēta terapiju^{2,3}, samaziniet Vijoice devu par 1 devas līmeni un sekojiet ieteikumiem atkarībā no GLTD vērtības. Pediatrie pacienti: - Ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu perorālo pret diabēta terapiju^{2,3}, pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet lietot Vijoice 50 mg devā un sekojiet ieteikumiem atkarībā no GLTD vērtības.
3. pakāpe > 250-500 mg/dl vai > 13,9-27,8 mmol/l	Pārtrauciet Vijoice lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet perorālo pret diabēta terapiju ² un atbilstoši klīniskām indikācijām apsveriet papildu pret diabēta zāļu, piemēram, insulīna ³ , pievienošanu uz 1-2 dienām, līdz hiperglikēmija izzūd. Nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu (piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju). Pieaugušie pacienti: - ja GLTD pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākās devas līmenī; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju^{2,3}, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Vijoice. Pediatrie pacienti: - ja GLTD pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, atsāciet lietot Vijoice 50 mg devā; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3–5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā, lai noteiktu, vai ārstēšana ar Vijoice ir jāatsāk vai pilnīgi jāpārtrauc; - ja GLTD nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju^{2,3}, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; - ja hiperglikēmija atkārtojas ≥ 3. pakāpē, jāapsver pilnīga Vijoice lietošanas pārtraukšana.

4. pakāpe > 500 mg/dl vai > 27,8 mmol/l	Pārtrauciet Vijoice lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet atbilstošo pretdiabēta terapiju^{2,3} (nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu [piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju]), kontrolējiet GLTD atkārtoti 24 stundu laikā un pēc klīniskām indikācijām. - Ja GLTD pazeminās līdz ≤ 500 mg/dl vai $\leq 27,8$ mmol/l, sekojiet ieteikumiem par GLTD vērtībām 3. pakāpei. - Ja apstiprināts, ka GLTD ir > 500 mg/dl vai $> 27,8$ mmol/l, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Vijoice.
*ANR: augšējā normas robeža. ¹ Glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD) saskaņā ar hiperglikēmijas klasifikāciju pēc CTCAE versijas 4.03. CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji. ² Jāuzsāk atbilstošu pretdiabēta zāļu, piemēram, metformīna lietošana pacientiem vecumā ≥ 10 gadiem, SGLT2 inhibitoru vai insulīna jutību paaugstinošo līdzekļu (piemēram, tiazolidinedionu vai dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoru) lietošana pieaugušiem pacientiem un jāpārskata attiecīgā zāļu lietošanas instrukcijā sniegtie ieteikumi par devām un devu titrēšanu, ņemot vērā arī vietējās diabēta ārstēšanas vadlīnijas. ³ Saskaņā ar ieteikumiem līdzcietīgas lietošanas programmā, insulīnu var lietot 1-2 dienas, līdz izzūd hiperglikēmija. Tomēr lielākajā daļā alpeliziba izraisītās hiperglikēmijas gadījumā tas var nebūt nepieciešams, ņemot vērā alpeliziba īso eliminācijas pusperiodu un sagaidāmo glikozes līmeņa normalizēšanos pēc Vijoice lietošanas pārtraukšanas.	

Izsitumi

Sākot ārstēšanu ar Vijoice, var apsvērt profilaktisku perorālo antihistamīna līdzekļu lietošanu. Turklāt antihistamīna līdzekļi ir ieteicami izsitumu simptomu ārstēšanai.

Lokāla kortikosteroīdu terapija jāuzsāk, parādoties pirmajām izsitumu pazīmēm, un vidējas vai smagas pakāpes izsitumu gadījumā jāapsver sistēmisku kortikosteroīdu lietošana. Atkarībā no izsitumu smaguma pakāpes, var būt nepieciešama Vijoice lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas izbeigšana, kā aprakstīts 4. tabulā. Ja tiek diagnosticēta smaga nevēlama ādas blakusparādība (*severe cutaneous adverse reaction*; SCAR), Vijoice lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana izsitumu gadījumā

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem ²
Visas pakāpes	Vienmēr jāapsver dermatologa konsultācija.
1. pakāpe ($< 10\%$ KVL* ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet lokālu kortikosteroīdu terapiju. Apsveriet perorālās antihistamīna terapijas pievienošanu simptomu ārstēšanai. Ja 28 dienu laikā pēc atbilstošas ārstēšanas aktīvie izsitumi nemazinās, pievienojiet sistēmisko kortikosteroīdu terapiju mazās devās.
2. pakāpe ($10-30\%$ KVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet lokālo kortikosteroīdu un perorālo antihistamīna terapiju. Apsveriet sistēmisko kortikosteroīdu terapiju mazās devās. Ja izsitumi mazinās līdz $\leq 1.$ pakāpei 10 dienu laikā, sistēmisko kortikosteroīdu lietošanu var pārtraukt.

3. pakāpe (piemēram, izteikti izsitumi bez atbildes reakcijas uz ārstēšanu) ($> 30\%$ KVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Pārtrauciet Vijoice lietošanu un uzsāciet vai intensificējiet lokālo/sistēmisko kortikosteroīdu un perorālo antihistamīna terapiju. Pieaugušie pacienti: • kad izsitumi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriiskie pacienti: • kad izsitumi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, vai nu atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā, turpinot perorālo antihistamīna terapiju, vai pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; • pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu, ja: ○ izsitumu rašanās brīdī tika lietoti antihistamīna līdzekļi un to devu nav iespējams palielināt; ○ izsitumi atkārtojas ≥ 3. pakāpē.
4. pakāpe (piemēram, smagi bullozi, pūšļveidīgi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi) (jebkurš KVL %, kas saistīts ar plašu superinfekciju, kurai nepieciešama intravenoza antibakteriāla terapija; dzīvībai bīstamas sekas)	Pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu.
*KVL: ķermeņa virsmas laukums. ¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² Antihistamīna līdzekļi, lietoti pirms izsitumu parādīšanās, var samazināt izsitumu biežumu un smaguma pakāpi.	

Caureja vai kolīts

Pediatriiskiem pacientiem jāapsver iespēja konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze kuņģa un zarnu trakta slimību ārstēšanā.

5. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana caurejas vai kolīta gadījumā

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
1. pakāpe	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām.
2. pakāpe	Pārtrauciet Vijoice devu lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu tādā pašā devas līmenī. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pieaugušie pacienti²: - atkārtotas ≥ 2. pakāpes gadījumā pārtrauciet Vijoice devu, kamēr stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriem pacienti²: - atkārtotas ≥ 2. pakāpes gadījumā pārtrauciet Vijoice devu, kamēr stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā.
3. pakāpe	Pārtrauciet Vijoice lietošanu, kamēr stāvoklis uzlabojies līdz ≤ 1. pakāpei. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pieaugušie pacienti^{2,3}: - kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devu līmenī. Pediatriem pacienti^{2,3}: - kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, vai nu atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā, vai pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; - ja atkārtojas ≥ 3. pakāpē, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu ³ .
¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² 2. un 3. pakāpes kolīta gadījumā jāapsver papildu ārstēšana, piemēram, ar steroīdiem. ³ 3. un 4. pakāpes caurejas gadījumā pacienti jāārstē atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, iekļaujot elektrolītu kontroli, pretvemšanas līdzekļus un zāles pret caureju un/vai šķidruma aizstājējus un elektrolītu nozīmēšanu atbilstoši klīniskām indikācijām.	

6. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana citu toksisku blakusparādību gadījumā (izņemot hiperglikēmiju, izsitumus, caureju vai kolītu)

Pakāpe ¹	Ieteikumi pieaugušiem un pediatriem pacientiem
1. vai 2. pakāpe	Vijoice devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām ^{2,3,4,5} .
3. pakāpe	Pārtrauciet Vijoice devu lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. Pieaugušie pacienti^{2,3}: • kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Pediatriem pacienti^{4,5}: • kad izpausmes mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, vai nu atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā, vai pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu; • ja NBP atkārtojas ≥ 3. pakāpē, jāapsver pilnīga Vijoice lietošanas pārtraukšana; • apsveriet iespēju konsultēties ar kvalificētu ārstu, kuram ir īpašas zināšanas attiecīgo NBP jomā.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu.
¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju. ² 2. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā pieaugušiem pacientiem pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei. Ja uzlabošanās notiek ≤ 14 dienu laikā, atsāciet lietošanu tādā pašā devas līmenī. Ja uzlabošanās notiek > 14 dienu laikā, atsāciet Vijoice lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. ³ 2. un 3. pakāpes pankreatīta gadījumā pieaugušiem pacientiem pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei, tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Ir pieļaujama tikai viena devas samazināšana. Ja toksicitāte atkārtojas, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu. ⁴ 2. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā pediatriem pacientiem pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei. Ja uzlabošanās notiek ≤ 14 dienu laikā, atsāciet lietošanu tādā pašā devas līmenī. Ja uzlabošanās notiek > 14 dienu laikā, atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā (pacientiem, kuri saņem 125 mg vai 50 mg devas). ⁵ 2. un 3. pakāpes pankreatīta gadījumā pediatriem pacientiem pārtrauciet Vijoice lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤ 1. pakāpei un atsāciet Vijoice lietošanu 50 mg devā. Ja toksicitāte atkārtojas, pilnīgi pārtrauciet Vijoice lietošanu.	

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā pacientu grupā jāievēro piesardzība, jo klīniskie dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz aknu darbības traucējumu pētījumiem pieaugušiem dalībniekiem ar normālu vai traucētu aknu darbību, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzēm pieaugušiem pacientiem ar vēzi un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz <90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr no 60 līdz <90 ml/min) vai vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz <60 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem (aGFĀ ≤ 30 ml/min/1.73 m²) nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par alpeliziba lietošanu šajā populācijā.

Pediatriskā populācija

Vijoice drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Vijoice ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Šīs zāles jālieto tūlīt pēc ēšanas, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Granulas var vai nu uzbērt tieši uz mēles, vai samaisīt ar ūdeni, pienu, ābolu sulu, jogurtu vai ābolu biezeni (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Daļēji pildītu granulu paciņu nedrīkst izmantot devas pagatavošanai.

Ja paciņas aizdare ir bojāta, paciņu nedrīkst izmantot.

Pacienti, kuri nespēj norīt, Vijoice var ievadīt caur barošanas zondi. Granulas jāievada caur 8-12 Fr diametra silikona vai poliuretāna nazogastrālo zondi vai caur 12-24 Fr diametra silikona kuņģa zondi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Vijoice granulas paciņā un Vijoice apvalkotās tabletes nedrīkst kombinēt, lai nodrošinātu nozīmēto 125 mg vai 250 mg devu. Šo lielāko devu nodrošināšanai pacientiem ir jālieto apvalkotās tabletes. Skatīt Vijoice apvalkoto tablešu zāļu aprakstu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas)

Ar Vijoice ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisku šoku un angioedēmu), kas izpaudās ar šādiem simptomiem (ieskaitot, bet ne tikai): aizdusa, pietūkums, izsitumi, drudzis vai tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vijoice lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt pacientiem ar nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCAR)

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par smagām nevēlamām ādas blakusparādībām, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome*; SJS), daudzformu eritēmu (*erythema multiforme*; EM), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), un tās var rasties ar Vijoice ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar SCAR anamnēzē.

Pacienti jāinformē par SCAR pazīmēm un simptomiem (piemēram, prodromu ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, gļotādas bojājumiem vai progresējošiem ādas izsitumiem). Ja parādās SCAR pazīmes vai simptomi, Vijoice lietošana jāpārtrauc, līdz ir noteikta reakcijas etioloģija. Ieteicama konsultācija ar dermatologu.

Ja tiek apstiprināta SCAR, Vioice lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Vioice lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas SCAR. Ja SCAR neapstiprinās, var būt nepieciešama Vioice devas pielāgošana, lokāla vai sistēmiska kortikosteroīdu lietošana vai ārstēšana ar perorāliem antihistamīna līdzekļiem, kā aprakstīts 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem kuri ārstēti ar Vioice, radās smaga hiperglikēmija, dažos gadījumos saistīta ar hiperglikēmisku hiperosmolāru neketotisku sindromu (HHNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ir bijuši ketoacidozes gadījumi ar letālu iznākumu.

Konstatēts, ka pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, cukura diabēts un pirmsdiabēta stāvoklis pētījuma sākumā, $\text{HbA1c} \geq 30$ pētījuma sākumā un vecums ≥ 75 gadi pētījuma sākumā ir hiperglikēmijas riska faktori.

Ņemot vērā, ka hiperglikēmija var izpausties ātri pēc terapijas uzsākšanas, ieteicama bieža glikēmijas paškontrolē pirmajās 4 nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās, atbilstoši klīniskām indikācijām. 7. tabulā norādīts ieteicamais GLTD kontroles grafiks.

Visi pacienti jāinformē par dzīvesveida izmaiņām, kas var mazināt hiperglikēmiju (piemēram, uztura ierobežojumiem un fizisko aktivitāti).

7. tabula. GLTD kontroles grafiks

	Ieteicamais GLTD un HbA1c līmeņa kontroles grafiks visiem pacientiem, kuri ārstēti ar Vioice	Ieteicamais GLTD un HbA1c līmeņa kontroles grafiks pacientiem ar cukura diabētu, pirmsdiabēta stāvokli, $\text{HbA1c} \geq 30$ vai vecumu ≥ 75 gadi, kuri ārstēti ar Vioice
Skrīninga laikā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vioice	Nosakiet GLTD, HbA1c un optimizējiet pacienta glikozes līmeni asinīs (skatīt 3. tabulu).	
Pēc ārstēšanas ar Vioice uzsākšanas	Kontrolējiet/lieciet pacientam pašam kontrolēt GLTD vismaz reizi nedēļā ārstēšanās pirmajās 2 nedēļās, tad vismaz reizi 4 nedēļās un pēc klīniskām indikācijām atbilstoši veselības aprūpes speciālista norādījumiem ¹ .	Kontrolējiet/lieciet pacientam pašam kontrolēt GLTD bieži vismaz pirmajās 2 nedēļās. Turpmāk turpiniet kontrolēt GLTD tik bieži, cik nepieciešams, lai kontrolētu hiperglikēmiju saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem*.
	HbA1c jākontrolē pēc ik pēc 3 mēnešiem atbilstoši klīniskajām indikācijām.	
Ja hiperglikēmija attīstās pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Vioice	Regulāri kontrolējiet GLTD atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem un vismaz līdz brīdim, kad GLTD normalizējas.	
	Ārstēšanas laikā ar pretidiabēta līdzekļiem turpiniet GLTD kontroli vismaz vienu reizi nedēļā 8 nedēļas, tad vienu reizi 2 nedēļās, un kontrolējiet GLTD saskaņā ar veselības aprūpes speciālistu ar zināšanām hiperglikēmijas ārstēšanā norādījumiem.	
*GLTD: glikozes līmenis tukšā dūšā		
¹ Visai glikozes līmeņa kontrolei jābūt atbilstoši ārsta ieskatiem un atbilstoši klīniskām indikācijām.		

Pacienti jāinformē par hiperglikēmijas pazīmēm un simptomiem (piemēram, pārmērīgām slāpēm, biežāku nekā parasti urināciju vai lielāku nekā parasti urīna daudzumu, palielinātu ēstgribu ar ķermeņa masas zudumu).

Vijoice drošums pacientiem ar 1. tipa un nekontrolētu 2. tipa cukura diabētu nav noteikts. Pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē var būt nepieciešama diabēta terapijas intensifikācija un rūpīga kontrole.

Atkarībā no hiperglikēmijas smaguma pakāpes, var būt nepieciešama Vijoice lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par pneimonītu, tai skaitā par nopietniem pneimonīta/akūtas intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, un tie var rasties ar Vijoice ārstētiem pacientiem. Pacientiem jānorāda, ka nekavējoties ir jāziņo, ja rodas jauni vai pastiprinās esošie respiratorie simptomi. Pacientiem, kuriem ir jauni vai pasliktinās esošie respiratorie simptomi vai kuriem ir aizdomas par pneimonītu, Vijoice terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāizvērtē pneimonīta diagnoze. Neinfekcioza pneimonīta diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem ir nespecifiskas respiratoras pazīmes un simptomi, piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa vai intersticiāli infiltrāti radioloģiskos izmeklējumos, un kuriem ar atbilstošu izmeklēšanu izslēgta infekcioza, onkoloģiska un cita simptomu etioloģija. Visiem pacientiem ar apstiprinātu pneimonītu pilnīgi jāpārtrauc Vijoice lietošana.

Caureja vai kolīts

Pieaugušiem pacientiem, kuriem alpelizibs lietots saistībā ar onkoloģisku slimību, ziņots par smagu caureju un tās klīniskām sekām, piemēram, dehidratāciju un akūtu nieru bojājumu, kā arī kolītu, un tās var rasties ar Vijoice ārstētiem pacientiem.

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas caureja un citi kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā un gļotas vai asinis izkārnījumos. Atbilstoši caurejas vai kolīta smagumam var būt nepieciešama Vijoice devas atlikšana, samazināšana vai lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 5. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja Vijoice lietošanas laikā rodas caureja vai citi kolīta simptomi, pacientiem jāiesaka sākt pretcaurejas līdzekļu lietošanu, palielināt perorālu šķīdrumu uzņemšanu un informēt ārstu. Pacientiem ar kolītu var būt nepieciešama papildu ārstēšana, piemēram, ar enterālas un/vai sistēmiskas darbības steroīdiem.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar alpelizibu un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas ar alpelizibu pārtraukšanas ir jālieto efektīva kontracepcija. Tā kā pašlaik nav zināms, vai alpelizibs var mazināt sistēmiski darbošos hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjeras metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru dzimumpartneres ir grūtnieces, kurām, iespējams, ir iestājusies grūtniecība vai kurām varētu iestāties grūtniecība, alpeliziba lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas ar alpelizibu pārtraukšanas dzimumakta laikā ir jālieto prezervatīvi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ilgtermiņa Vijoice ietekme uz pediatrisku pacientu ar PROS augšanu un attīstību vecumā no 2 līdz <18 gadiem nav zināma.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP - breast cancer resistance protein) inhibitori

Alpelizibs ir BCRP substrāts *in vitro*. BCRP ir iesaistīts alpeliziba hepatobiliārajā eksportā un zarnu sekrēcijā, tāpēc BCRP inhibēšana aknās un zarnās eliminācijas laikā var izraisīt alpeliziba sistēmiskās iedarbības palielināšanos. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar BCRP inhibitoriem (piemēram, ciklosporīnu), jāievēro piesardzība un jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

Zāles, kas var pazemināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Skābi mazinoši līdzekļi

Vienlaicīga H2 receptoru antagonista ranitidīna lietošana kombinācijā ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu, kuras lietošana ieteikta onkoloģijā, nedaudz samazināja alpeliziba biopieejamību un kopējo iedarbību. Zema tauku un zema kaloriju satura (ZTZK) maltītes klātbūtnē, lietojot ranitidīnu, AUC_{inf} samazinājās par vidēji 21% un C_{max} par 36%. Bez ēdiena klātbūtnes efekts bija izteiktāks ar AUC_{inf} samazināšanos par 30% un C_{max} samazināšanos par 51%, lietojot ranitidīnu, salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā bez ranitidīna vienlaicīgas lietošanas. Populācijas FK analīze neuzrādīja skābi mazinošo līdzekļu, ieskaitot protonu sūkņa inhibitorus, H2 receptoru antagonistus un antacīdus, vienlaicīgas lietošanas būtisku ietekmi uz alpeliziba farmakokinētiku. Tādēļ alpelizibu var lietot vienlaicīgi ar skābi mazinošiem līdzekļiem, nodrošinot, ka alpelizibu lieto tūdaļ pēc ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori

Veseliem pieaugušajiem (N=25) 600 mg rifampicīna (spēcīgs CYP3A4 induktors) lietošana vienu reizi dienā 7 dienas, kam sekoja vienlaicīga lietošana ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu 8. dienā, samazināja alpeliziba C_{max} par 38% un AUC par 57%. 600 mg rifampicīna lietošana vienu reizi dienā 15 dienas vienlaicīgi ar 300 mg alpeliziba vienu reizi dienā, sākot no 8. līdz 15. dienai, samazināja alpeliziba līdzsvara koncentrācijas C_{max} par 59% un AUC par 74%.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru samazina alpeliziba AUC, kas var samazināt alpeliziba efektivitāti. Jāizvairās no alpeliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, apalutamīdu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu, rifampicīnu, asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamas zāles bez CYP3A4 inducēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt alpelizibs

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem (piemēram, everolimu, midazolāmu), CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu), CYP2C9 substrātiem (piemēram, varfarīnu), CYP2C19 substrātiem (piemēram, omeprazolu), devas pielāgošana nav nepieciešama. CYP2B6 substrātiem (piemēram, bupropionam), lietojot vienlaicīgi ar alpelizibu, netika novērotas būtiskas iedarbības izmaiņas, tomēr rezultāti jāapsver piesardzīgi ierobežoto datu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar everolimu, jutīgu CYP3A4 substrātu, tika apstiprināts, ka nepastāv klīniski nozīmīgas alpeliziba un CYP3A4 substrātu FK mijiedarbības (AUC samazināšanās par 11,2%). Lietojot alpelizibu devu diapazonā no 250 mg līdz 300 mg, netika novērotas everolima iedarbības izmaiņas.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar alpelizibu palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi par 19%, salīdzinot ar lietošanu tikai ar S-varfarīnu, kas liecina, ka alpelizibs ir viegls CYP2C9 inhibitors.

Vielas, kas ir transportolbaltumvielu substrāti

In vitro novērtējumi liecināja, ka alpelizibam (un/vai tā metabolītam BZG791) ir potenciāls inhibēt OAT3 zāļu transportolbaltumvielas un zarnu BCRP un P-gp aktivitāti. Alpelizibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem šo transportolbaltumvielu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, jo alpelizibs var palielināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu alpeliziba un hormonālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbības potenciālu, nav veikti.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un vēža pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija. Tā kā pašlaik nav zināms, vai alpelizibs var mazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru partnerēm ir grūtniecība, iespējams, ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība, Vijoice lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas dzimumakta laikā jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Dati par alpeliziba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Tomēr alpeliziba darbības mehānisms liecina par iedzimtu anomāliju risku. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vijoice nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar alpelizibu.

Reproduktīvā vecuma sievietēm pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ir jānosaka grūtniecības statuss.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alpelizibs izdalās cilvēka mātes pienā.

Ņemot vērā nopietnu nevēlamu blakusparādību risku ar krūti barotam zīdainim, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Vijoice pēdējās devas sievietēm ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Klīniskie dati par alpeliziba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes un fertilitātes pētījumiem ar dzīvniekiem, alpelizibs var samazināt fertilitāti vīriešiem un reproduktīvā vecuma sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vijoice nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pieaugušiem onkoloģiskiem pacientiem, kuri ārstēti ar alpelizibu, ir novērots nogurums un neskaidra redze, un tas var rasties arī pacientiem, kuri ārstēti ar Vijoice. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja ārstēšanas laikā viņiem rodas nogurums vai neskaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pieaugušiem pacientiem biežākās NBP (jebkādas pakāpes) bija hiperglikēmija (27,8%), caureja (27,8%), galvassāpes (22,2%), stomatīts (16,7%), alopēcija (16,7%), dermatīts (16,7%), sausa āda (16,7%) un slikta dūša (11,1%). 3.-4. pakāpes NBP bija pazemināts fosfātu līmenis asinīs (11,1%), dehidratācija (5,6%), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (5,6%) un paaugstināts glikozes līmenis (5,6%). Nopietnas NBP (jebkāda pakāpe) bija dehidratācija (5,6%) un hiperglikēmija (5,6%). NBP (jebkādas pakāpes) alopēcijas dēļ tika samazināta deva (5,6%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija vemšana (5,6%), slikta dūša (5,6%), gļotādu sausums (5,6%) un galvassāpes (5,6%).

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pediatriskajiem pacientiem biežākās (jebkādas pakāpes) NBP bija stomatīts (23,1%) un caureja (12,8%). Par 3.-4. pakāpes NBP netika ziņots. Nopietnas (jebkādas pakāpes) NBP bija vemšana (2,6%) un dehidratācija (2,6%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija vemšana (2,6%) un dehidratācija (2,6%).

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatriskajiem pacientiem biežākās (jebkādas pakāpes) NBP bija sāpes vēderā (33,7%), galvassāpes (30,3%), caureja (28,1%) un vemšana (24,7%). 3.-4. pakāpes NBP bija paaugstināts lipāzes līmenis (3,4%), samazināta ēstgriba (1,1%) un caureja (1,1%). Nopietnas (jebkādas pakāpes) NBP bija caureja (1,1%), galvassāpes (1,1%) un izsitumi (1,1%). Zāļu lietošana NBP dēļ tika pārtraukta 9,0% pacientu; biežākās NBP, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, bija vemšana (2,2%), izsitumi (2,2%) un caureja (2,2%). NBP (jebkādas pakāpes), kuru dēļ zāļu lietošana tika pilnīgi pārtraukta, bija alopēcija (2,2%) un samazināta ēstgriba (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību saraksts ir veidots, pamatojoties uz retrospektīvajiem medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumiem 18 pieaugušiem un 39 pediatriskiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alpelizibu līdzcietīgas lietošanas programmā ar sākumdevu 250 mg pieaugušiem pacientiem un 50 mg pediatriskiem pacientiem. Iedarbības ilguma mediāna bija 42 mēneši (diapazons: 3,4 - 74,8 mēneši). Nevēlamo blakusparādību saraksts ir pamatots arī ar datiem no II fāzes intervences klīniskā pētījuma 89 pediatriskiem pacientiem (tai skaitā 82 pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem un 7 pacientiem vecumā no 2 līdz < 6 gadiem), kuri tika ārstēti ar alpelizibu, lietojot 50 mg sākumdevu. Iedarbības ilguma mediāna bija aptuveni 30 mēneši. Katrā orgānu sistēmas grupā NBP ir sarindotas atbilstoši biežumam, biežāk sastopamās reakcijas norādot pirmās. Katrā biežuma grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt atbilstošā biežuma grupa katrai NBP ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

8. tabula. Vijoice saņemušajiem pacientiem novērotās NBP

Zāļu nevēlamās blakusparādības	EPIK-P1 un EPIK-P3* retrosektīvā perioda apvienotie dati		EPIK-P2 ¹	Lielākā biežuma kategorija pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem
	Pieaugušie pacienti N = 18	Pediatriskie pacienti N = 39	Pediatriskie pacienti N = 89	
	Visas pakāpes n (%)	Visas pakāpes n (%)	Visas pakāpes n (%)	
Imūnās sistēmas traucējumi				
Paaugstināta jutība [#]	-	-	-	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi				
Hiperglikēmija ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Ļoti bieži
Samazināta ēstgriba	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Ļoti bieži
Dehidratācija	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi				
Caureja	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Ļoti bieži
Vemšana	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Ļoti bieži
Stomatīts	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Ļoti bieži
Slikta dūša	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi				
Izsitumi ³	-	-	10 (11,2)	Ļoti bieži
Dermatīts ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Ļoti bieži
Sausa āda	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Ļoti bieži
Alopēcija	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Ļoti bieži
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Bieži
Nieze	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
Ģlotādu sausums ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Bieži
Izmeklējumi⁷				
Pazemināts fosfātu līmenis asinīs	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Ļoti bieži
Pazemināts kalcija līmenis asinīs ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Ļoti bieži
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Ļoti bieži
Paaugstināts glikozētā hemoglobīna līmenis ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Ļoti bieži
Paaugstināts glikozes līmenis	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Ļoti bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Ļoti bieži
Smaguma pakāpe atbilstoši CTCAE 4.03. versijai				
¹ EPIK-P2 dati attiecas uz alpeliziba terapijas periodu, kas ietver pediatriskos pacientus, kuri ir saņēmuši vismaz vienu alpeliziba devu, tai skaitā pacientus, kuriem pēc 16 nedēļu placebo kontrolētā perioda terapija nomainīta no placebo uz alpelizibu.				
² Hiperglikēmija: ietver hiperglikēmiju, paaugstinātu glikozētā hemoglobīna līmeni un paaugstinātu glikozes līmeni asinīs.				
³ Izsitumi: ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus un papulozus izsitumus. Par izsitumiem tika ziņots 13,8% pieaugušo pacientu, kuri pētījumā EPIK-P2 tika ārstēti ar ieteikumos neminēto alpeliziba 125 mg devu.				
⁴ Dermatīts: ietver dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un ekzēmu.				
⁵ Akne: ietver akni un aknes veida dermatītu.				
⁶ Ģlotādu sausums: ietver mutes sausumu un vulvovaginālo sausumu.				
⁷ Laboratorisko terminu biežums atspoguļo to pacientu īpatnību, kuriem konstatēti sliktākie laboratoriskie rezultāti pēc terapijas sākuma.				
⁸ Šim parametram tika izmantotas atbilstoši kalcija līmenim koriģētās vērtības.				
⁹ CTCAE klasifikācija nav pieejama.				
¹⁰ Par paaugstinātu lipāzes līmeni tika ziņots 23,8% pieaugušo pacientu, kuri pētījumā EPIK-P2 tika ārstēti ar ieteikumos neminēto alpeliziba 125 mg devu.				
* Pētījumā EPIK-P3 40 pacientiem ārstēšana ar alpelizibu tika turpināta prospektīvajā periodā. Papildu drošuma dati no EPIK-P3 prospektīvā perioda 3 gadu analīzes ar papildu iedarbības ilguma mediānu 39,1 mēneši (diapazons: 17-42 mēneši) neliecināja par papildu NBP vai klīniski nozīmīgām laboratorisko rādītāju novirzēm.				
# Ir ņemtas vērā nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ārpus pētījumu EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 drošuma vērtēšanas populācijas. Biežuma kategorija ir aprēķināta, izmantojot pētījuma EPIK-P2 datus, saskaņā ar 2009. gada ZA veidošanas vadlīniju 4.8. apakšpunktu “Spontānos ziņojumos minētās nevēlamās blakusparādības”				

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības

Retrospektīvajos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pacientiem, kuriem radās vismaz viena caurejas epizode (10/57), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes caurejas sākumam bija 61,3 nedēļas (diapazons: 3,3-123,1 nedēļa) un 12,4 nedēļas (diapazons: 2,4-133,4 nedēļas) attiecīgi pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem. Par 2. pakāpes caureju (maksimālā pakāpe) tika ziņots 2,6% pediatriko pacientu. Pretcaurejas līdzekļus simptomu novēršanai lietoja 11,1% pieaugušo pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatrikajiem pacientiem, kuriem radās vismaz viena caurejas epizode (25/89), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes caurejas sākumam bija 14,1 nedēļa (diapazons: 0,1-71,1 nedēļa). Par 2. un 3. pakāpes caureju tika ziņots attiecīgi 3,4% un 1,1% pacientu. Maksimālā smaguma pakāpe bija 3. pakāpe. Pretcaurejas līdzekļus simptomu novēršanai lietoja 13,5% pediatriko pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Alopēcija

Retrospektīvos medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumos iekļautajiem pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vismaz viena alopēcijas epizode (3/18), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes alopēcijas sākumam bija 31,6 nedēļas (diapazons: 13,0-34,0 nedēļas). Pieaugušiem pacientiem, kuri piedalījās II fāzes intervences klīniskajā pētījumā un tika ārstēti ar neieteicamo alpeliziba devu 125 mg, alopēcija tika ziņota 36,3% pacientu.

II fāzes intervences klīniskajā pētījumā iekļautajiem pediatrikajiem pacientiem, kuriem bija vismaz viena alopēcijas epizode (11/89), laika mediāna līdz jebkādas pakāpes alopēcijas sākumam bija 40,4 nedēļas (diapazons: 3,6-110,6 nedēļas).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Ar pārdozēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības, lietojot onkoloģijā, bija atbilstošas alpeliziba drošuma profilam un ietvēra hiperglikēmiju, sliktu dūšu, astēniju un izsitumus.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos, ja nepieciešams, jāuzsāk vispārēja simptomātiska un atbalsta ārstēšana. Vijoice antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, fosfatidilinozitola-3-kināzes (PI3K) inhibitori, ATĶ kods: L01EM03

Darbības mehānisms

Alpelizibs ir α -specifisks I klases fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K α) inhibitors. Funkcijas iegūšanas mutācijas gēnā, kas kodē PI3K katalītisko α apakšvienību (PIK3CA), izraisa PI3K α un AKT signālu aktivāciju, šūnu transformāciju un audzēju veidošanos *in vitro* un *in vivo* modeļos.

Konstatēts, ka PIK3CA aktivizējošās somatiskās mutācijas, kas izraisa mozaīkas genotipu, izraisa pāraugšanas un anomāliju spektru, kas ietver plašu klīniski atpazīstamu traucējumu grupu, ko parasti sauc par PROS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

EPIK-P1

Vijoice novērtēja retrospektīvā medicīniskās dokumentācijas pārskata pētījumā 57 pacientiem ar PROS vecumā no 2 gadiem, kuri saņēma Vijoice līdzjūtīgas lietošanas programmas ietvaros. Atbilstošajiem pacientiem bija PROS klīniskās izpausmes, kuras ārstējošais ārsts novērtēja kā smagas vai dzīvību apdraudošas un kuru dēļ bija nepieciešama ārstēšana, un viņiem bija dokumentēti pierādījumi par mutāciju PIK3CA gēnā.

EPIK-P1 piedalījās 18 pieauguši pacienti, kuriem ieteicamā Vijoice deva bija 250 mg. Pētījumā piedalījās arī 39 pediatriski pacienti (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem), no kuriem 35 saņēma ieteicamo Vijoice sākumdevu 50 mg. Divdesmit pieciem procentiem (25,6%) pediatriko pacientu pētījuma laikā Vijoice deva bija jāpalielina vismaz vienu reizi.

Iekļaušanas brīdī pētījumā pacientu vecuma mediāna bija 14 gadi (diapazons: 2-50 gadi). 19,3% pacientu bija vecumā no 2 līdz < 6 gadiem, 21,1% pacientu bija vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, 28,1% pacientu bija vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, bet 31,6% bija ≥ 18 gadus veci; 57,9% pacientu bija sieviešu dzimuma. No iekļautajiem pacientiem 93,0% bija iedzimta pāraugšana un 7,0% bija agrīna bērnībā sākusies pāraugšana. Pacientiem bija neviendabīgas PROS izpausmes, ietverot iedzimtas lipomatozas pāraugšanas, asinsvadu anomāliju, epidermālu dzimumzīmju un skoliozes/kaulu un mugurkaula/muguras smadzeņu anomāliju sindromu (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal syndrome*, CLOVES; 73,7%), megalencefālijas kapilāru malformācijas polimikrogriju (*megalencephaly capillary malformation polymicrogyria*, MCAP; 14,0%), Klippel Trenaunay sindromu (*Klippel Trenaunay syndrome*, KTS; 8,8%), sejas infiltrējošo lipomatozi (*facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), megalencefālijas kapilāru malformāciju (*megalencephaly capillary malformation*, MCM; 1,8%) un citas (3,5%). Septiņiem procentiem (7,0%) pacientu bija vienlaicīgas CLOVES un MCAP izpausmes.

Vijoice iedarbības ilguma mediāna bija 18,1 mēneši (diapazons: 3,4-49,9 mēneši) visiem pacientiem, 19,2 mēneši (diapazons: 8-49,9 mēneši) pieaugušiem pacientiem un 18 mēneši (diapazons: 3,4-41,8 mēneši) pediatrikiem pacientiem. Septiņdesmit deviņiem procentiem (78,9%) visu pacientu, 83,3% pieaugušo pacientu un 76,9% pediatriko pacientu Vijoice saņēma ilgāk nekā 12 mēnešus.

Pētījuma galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija radioloģiska atbildes reakcija, ko nosaka neatkarīga centralizētas radioloģiskas izvērtēšanas komiteja (*independent central radiology review*; ICRR), un ko definē kā samazinājumu par $\geq 20\%$ no sākotnējās izmērāmo mērķa bojājumu (1-3 bojājumi) tilpumu summas, ar nosacījumu, ka neviens no atsevišķajiem mērķa bojājumiem nav palielinājies par $\geq 20\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo apjomu un nav notikusi citu bojājumu, kas nav mērķa bojājumi, progresēšana un nav radušies jauni bojājumi.

Papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*; DOR), kas definēts kā laiks no pirmās dokumentētās atbildes reakcijas līdz datumam, kad iestājusies pirmā dokumentētā slimības progresēšana vai nāve jebkura iemesla dēļ.

Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem, pediatriiskajiem un visiem pacientiem ir parādīti 9. tabulā. Primārā analīze tika veikta efektivitātes populācijas apakšgrupai (N=37), kas ietvēra 32 pacientus bez trūkstošas atbildes reakcijas 24. nedēļā (pilnīga gadījumu analīze).

9. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pētījumā EPIK-P1

Efektivitātes parametrs	Pieaugušie pacienti	Pediatriiskie pacienti	Visi pacienti
Primārā analīze^{1,2}			
Pacienti ar atbildes reakciju 24. nedēļā, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95% TI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)			
Mediāna mēnešos (diapazons)	NS (2,8+; 29,7+)	NS (0,03+; 42,9+)	NS (0,03+; 42,9+)
≥ 6 mēneši, %	40	71	58
≥ 12 mēneši, %	20	71	50
NS: Nav sasniegts. +: cenzēts novērojums. ¹ Pētījuma sākumā 81% pacientu bija 1 mērķa bojājums, 16% bija 2 mērķa bojājumi, bet 3% bija 3 mērķa bojājumi. ² Kā noteikts ICRR. ³ Primārā analīze ietvēra pacientus ar atbildes reakciju (pilnīga gadījuma analīze) 24. nedēļā (N=32).			

Diviem pediatriiskiem pacientiem pēc 24. nedēļas bija nepieciešama operācija slimības klīniskas (radioloģiski neapstiprinātas) progresēšanas dēļ. Lietojot Vijoice pētījuma laikā, nevienam pacientam neradās jauns bojājums. Pētījuma beigās 91,2% no visiem pacientiem (88,9% pieaugušo pacientu un 92,3% pediatriisko pacientu) joprojām saņēma Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 ir II fāzes, daudzcentru, atklāts intervences pētījums (pirms kura ir bijis retrospektīvs bezintervences periods) pieaugušiem un pediatriiskiem pacientiem ar smagām vai dzīvībai bīstamām PROS komplikācijām, kuri līdzietīgas lietošanas programmā tika ārstēti ar Vijoice, piedalījās EPIK-P1 un turpināja saņemt ārstēšanu ar alpelizibu pēc EPIK-P1 noslēguma. Šis galvenokārt bija drošuma pētījums, kurā daži efektivitātes rezultāti tika iekļauti kā sekundārie mērķa kritēriji. Vijoice iedarbības ilguma mediāna bija 6,7 gadi (diapazons: no 0,4 līdz 9,5).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Vijoice pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās PROS ārstēšanā atbilstoši pediatriiskās izpētes plānam (PIP - *paediatric investigation plan*) P/0412/2022 apstiprinātajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alpeliziba apvalkoto tablešu farmakokinētika tika pētīta pacientiem no 2 gadu vecuma ar PROS, lietojot zāles saskaņā ar perorālas dozēšanas shēmu diapazonā no 50 mg līdz 250 mg dienā pēc ēšanas.

Uzsūkšanās

Pēc alpeliziba iekšķīgas lietošanas kopā ar uzturu laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 3,0 stundas. Uzturs ietekmē lielās devās lietota alpeliziba uzsūkšanos, un Vijoice ir jālieto tūlīt pēc uztura uzsākšanas aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Relatīvā biopieejamība

Nav pierādīts, ka sasmalcināta apvalkotā tablete, kas tiek lietota ūdenī pagatavotas iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā, ir bioekvivalenta veselai apvalkotoi tabletei. Taču relatīvās biopieejamības salīdzinošajā pētījumā, lietojot onkoloģijā ieteikto 300 mg devu, no sasmalcinātām tabletēm pagatavotajai suspensijai bija līdzīga iedarbība kā veselām tabletēm (C_{max} attiecība 1,00; AUC attiecība 0,96), kas neliecina par klīniski nozīmīgām iedarbības atšķirībām.

Alpeliziba 50 mg granulas ir bioekvivalentas alpeliziba 50 mg apvalkotajām tabletēm, lietojot pēc ZTZK maltītes, kas liecina, ka alpeliziba uzsūkšanās ātrums un apjoms no šīm divām zāļu formām, lietojot kopā ar uzturu, klīniski būtiski neatšķiras.

Pārtikas ietekme

Lietojo īpaši lielās devās, alpeliziba uzsūkšanos ietekmē pārtika. Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 300 mg alpeliziba perorālas devas, kas ieteicama onkoloģijā, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, augsta tauku satura augstu kaloriju (ATAK) satura maltīte palielināja AUC_{inf} par 73% un C_{max} par 84%, un zema tauku satura zemu kaloriju (ZTZK) satura maltīte palielināja AUC_{inf} par 77% un C_{max} par 145%. Paaugstināta šķīdība kuņģa-zarnu traktā žults ietekmē, kas izdalās kā atbildes reakcija uz uzņemto uzturu neatkarīgi no maltītes tauku vai kaloriju satura, ir iespējama uztura ietekmes iemesls.

Pēc vienreizējas alpeliziba granulu 50 mg devas iekšķīgas lietošanas kopā ar ZTZK maltīti netika novērota klīniski nozīmīga uztura ietekme uz alpeliziba farmakokinētiku, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Alpelizibs mēreni saistās ar olbaltumvielām ar 10,8% brīvo frakciju neatkarīgi no koncentrācijas. Alpeliziba izkliede bija vienāda eritrocītos un plazmā ar vidējo asins/plazmas attiecību *in vivo* 1,03. Tā kā alpelizibs ir cilvēka izplūdes transportolbaltumvielu substrāts, nav paredzams, ka tas šķērsos hematoencefālisko barjeru. Atsauces pacientam ar PROS (sieviešu dzimums, normāla nieru darbība, 61 kg) ar populācijas FK modelēšanu aprēķinātais alpeliziba izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc iekšķīgas lietošanas (V_{ss}/F) ir aptuveni 136 litri.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecināja, ka galvenais metaboliskais ceļš ir hidrolīzes metabolīta BZG791 veidošanās ķīmiskās un enzimatiskās amīdu hidrolīzes ceļā, kam sekoja CYP3A4 mediēta hidroksilācija. Alpeliziba hidrolīze notiek sistēmiski gan ķīmiskas sadalīšanās, gan enzimatiskas hidrolīzes ceļā ar plaši ekspresētiem augstas kapacitātes enzīmiem (esterāzes, amidāzes, holīnesterāze), kas neaprobežojas tikai ar aknām. CYP3A4 mediētie metabolīti un glikuronīdi veidoja ~15% no devas; BZG791 veidoja ~40-45% no devas. Pārējā deva, kas neizmainīta alpeliziba veidā tika konstatēta urīnā un fecēs, vai nu izdalījās alpeliziba veidā, vai neuzsūcās.

Eliminācija

Izmantojot populācijas FK modelēšanu, aprēķināts, ka alpeliziba eliminācijas pusperiods atsauces pacientam ar PROS (sieviešu dzimums, normāla nieru darbība, 61 kg) ir 7,7 stundas.

Masas līdzsvara pētījumā cilvēkiem pēc perorālas lietošanas alpelizibs un tā metabolīti galvenokārt tika konstatēti fecēs (81,0%) alpeliziba veidā vai metabolizēti kā BZG791. Izdalīšanās urīnā ir neliela (13,5%), ar alpelizibu neizmainītā veidā (2%). Pēc vienreizējas perorālas [¹⁴C]-alpeliziba devas lietošanas 8 dienu laikā tika atgūti 94,5% no kopējās ievadītās radioaktīvās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Noteikts, ka farmakokinētika ir lineāra attiecībā uz devu un laiku, lietojot pēc maltītes devas no 30 līdz 450 mg. Pēc vairākām devām alpeliziba iedarbība (AUC) līdzsvara stāvoklī ir tikai nedaudz augstāka nekā vienas devas iedarbība, ar vidējo uzkrāšanos no 1,3 līdz 1,5, lietojot zāles katru dienu.

Metaboliskā mijiedarbība

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Zāļu mijiedarbības pētījumā 300 mg alpeliziba atkārtotu devu lietošana vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4 (midazolāms), CYP2C8 (repaglinīds), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (omeprazols) un CYP2B6 (bupropions) substrātiem vienas devas veidā, ievadot jaukti, parādīja, ka nav klīniski nozīmīgas FK mijiedarbības. Dati par CYP2B6 substrātu (bupropionu) ir jāinterpretē piesardzīgi maza paraugkopas lieluma dēļ.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 300 mg alpeliziba devām līdzsvara koncentrācijā palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un 19% attiecīgi AUC_{inf} un C_{max}, salīdzinot ar S-varfarīna lietošanu atsevišķi. Tas norāda, ka alpelizibs ir vājš CYP2C9 inhibitors.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar jutīgo CYP3A4 un P-gp substrātu everolimu pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem AUC samazinājās par 11,2%. Zāļu mijiedarbības ar CYP3A4 substrātiem rezultātā nav gaidāmas nekādas klīniski nozīmīgas izmaiņas.

CYP3A4 induktori

Zāļu mijiedarbības pētījumā vienlaicīga alpeliziba un rifampicīna, spēcīga CYP3A4 induktora, lietošana apstiprināja, ka pastāv klīniski nozīmīga FK mijiedarbība starp alpelizibu un spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar transportolbaltumvielām saistīta mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt alpeliziba (un/vai tā metabolīta BZG791) inhibējošu ietekmi uz nieru organisko anjonu transportolbaltumvielu OAT3, lietojot terapeitiskajā devā.

Alpelizibs *in vitro* uzrādīja tikai vāju inhibējošu ietekmi uz plaši ekspresētām izplūdes transportolbaltumvielām (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), šķīstošo nesēju transportolbaltumvielām aknu ieejā (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) un šķīstošo nesēju transportolbaltumvielām nierēs (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Tā kā nesaistītas sistēmiskas līdzsvara stāvokļa koncentrācijas (vai koncentrācijas pie aknu ieejas) gan terapeitiskajā devā, gan maksimāli pieļaujamajā devā ir ievērojami zemākas nekā eksperimentāli noteiktās nesaistītās inhibēšanas konstantes vai IC₅₀, inhibēšanai nav klīniskas nozīmes. Augstās alpeliziba koncentrācijas dēļ zarnu lūmenā nevar pilnībā izslēgt ietekmi uz zarnu P-gp un BCRP.

Īpašās pacientu grupas

Vecuma un dzimuma ietekme

Populācijas FK analīzes, pamatojoties uz datiem, kas iegūti par pieaugušiem vēža slimniekiem un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, liecināja, ka vecuma un dzimuma ietekmes uz alpeliziba sistēmisko iedarbību dēļ deva, visticamāk, nebūs jāpielāgo.

Kermeņa masas ietekme

Populācijas FK analīzi, kuru pamatā ir dati par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, liecina, ka alpeliziba šķietamais klīrenss un izkļedes tilpums palielinās līdz ar ķermeņa masu. Tā rezultātā mazāka ķermeņa masa ir saistīta ar lielāku sistēmisko iedarbību, savukārt lielāka ķermeņa masa ir saistīta ar mazāku iedarbību, lietojot to pašu devu. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, šīs ietekmes apmērs netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu un devas pielāgošana pieaugušiem pacientiem ar PROS nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija (līdz 18 gadu vecumam)

Pediatriem pacientiem ar PROS novērotie līdzsvara stāvokļa FK dati liecina par skaidru ķermeņa masas ietekmi uz alpeliziba iedarbību. Pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem, kuri tika ārstēti ar alpelizibu 50 mg vienu reizi dienā, vidējais līdzsvara stāvokļa AUC_{24h} samazinājās no aptuveni 7 250 ng·h/ml pacientiem < 30 kg līdz 2 540 ng·h/ml pacientiem ≥ 60 kg (samazinājums par $\approx 65\%$), savukārt vidējā $C_{max,ss}$ samazinājās no aptuveni 747 ng/ml līdz 300 ng/ml (samazinājums par $\approx 60\%$).

Alpeliziba farmakokinētika pediatriem pacientiem vecumā līdz 2 gadiem vēl nav noteikta.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi pacientiem ar vēzi un pacientiem ar PROS, kas ietvēra 174 pacientus ar vēzi vecumā no 65 gadiem (maksimālais vecums 87 gadi), klīniski nozīmīga vecuma ietekme uz alpeliziba sistēmisko iedarbību netiek prognozēta. FK dati par gados vecākiem pacientiem ar PROS nav pieejami.

Rase/etniskā izcelsme

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 542 baltās rases pacientus, 107 aziātu pacientus, 12 melnās rases vai afroamerikāņu pacientus, 21 citas rases pacientu un 15 nezināmas rases pacientus, neliecina par rases klīniski nozīmīgu ietekmi uz alpeliziba sistēmisko iedarbību.

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 105 spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes pacientus, 523 citas, nevis spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes pacientus un 69 nezināmas etniskās izcelsmes pacientus, neliecina par etniskās izcelsmes klīniski nozīmīgu ietekmi uz alpeliziba sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

FK pētījums pieaugušiem dalībniekiem ar normālu vai traucētu aknu darbību liecināja, ka vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz alpeliziba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Dalībniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem alpeliziba maksimālā iedarbība bija līdzīga kā veseliem dalībniekiem (C_{max} GMR [ģeometriski vidējā attiecība]=1,00, un alpeliziba kopējā iedarbība bija par aptuveni 26% lielāka (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas FK analīze, izmantojot datus par pieaugušiem pacientiem ar vēzi un par pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar PROS, kas ietvēra 433 pacientus ar normālu nieru darbību ($aGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/min), 198 pacientus ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($aGFR$ no 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) / ($CLcr$ no 60 līdz < 90 ml/min) un 66 pacientus ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($aGFR$ no 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m²), liecina, ka viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmē alpeliziba iedarbību tā, ka būtu nepieciešama devas pielāgošana. FK dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums un atkārtotu devu toksicitāte

Lielākā daļa novēroto alpeliziba efektu bija saistīti ar alpeliziba kā p110 α specifiskā PI3K ceļa inhibitora farmakoloģisko aktivitāti, piemēram, ietekme uz glikozes homeostāzi, kas izraisa hiperglikēmiju, un paaugstināta asinsspiediena risku. Kaulu smadzenes un limfoīdie audi, aizkuņģa dziedzeris un daži abu dzimumu reproduktīvie orgāni bija galvenie blakusparādību mērķa orgāni. Četrus vai 13 nedēļu atkārtotas devas toksicitātes pētījumos, kas tika sākti 8-10 nedēļas vecām žurkām, tika konstatēta deģeneratīva ietekme uz griezējzobiem un kaulu augšanas plātnītēm. Pie līmeņa bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*no observed adverse effect level*; NOAEL) 4 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbības līmenis bija 1,3 un 2,5 reizes augstāks par aprēķināto iedarbību (AUC) pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu attiecīgi 250 mg un 50 mg dienā. 13 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbības līmenis bija 0,2 un 0,3 reizes augstāks par aprēķināto iedarbību (AUC) pieaugušiem un pediatrikiem pacientiem, lietojot ieteicamo devu attiecīgi 250 mg un 50 mg dienā. Ietekme uz kaulu smadzenēm, kaulu augšanas plātnītēm, griezējzobiem un limfoīdajiem audiem parasti bija atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu. Ietekme uz aizkuņģa dziedzeri un reproduktīviem orgāniem nebija pilnīgi atgriezeniska, bet uzrādīja tendenci uz atgriezeniskumu. Izpētes pētījumos ar žurkām konstatēja ādas iekaisuma izmaiņas. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, lietojot klīniski nozīmīgas devas atbilstoši AUC, tika novērotas blakusparādības.

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģija

In vitro hERG kanālu inhibīcija (IC₅₀ 9,4 μ M, kas atbilst aptuveni 4,2 μ g/ml brīvo zāļu) tika konstatēta pie koncentrācijas, kas ~21 un ~31 reizi pārsniedz aprēķināto nesaistītā alpeliziba maksimālo (augstāko) koncentrāciju plazmā cilvēkam, lietojot ieteiktās maksimālās alpeliziba devas pieaugušajiem un bērniem attiecīgi 250 mg dienā (pieaugušajiem) vai 50 mg dienā (vecumā no 2 līdz 5 gadiem). Suņiem nozīmīgu elektrofizioloģisko iedarbību nenovēroja.

Kancerogenitāte un genotoksicitāte

Divu gadu kancerogenitātes pētījumā žurkām, lietojot katru dienu iekšķīgi devās līdz 4 mg/kg (kas atbilstoši AUC aptuveni 0,3 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību pacientiem, lietojot lielāko ieteikto devu 250 mg dienā), alpelizibs nebija kancerogēns.

Alpeliziba standarta genotoksicitātes *in vitro* pētījumu rezultāti bija negatīvi. Alpelizibs nebija genotoksisks atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām, kurā tika integrēta mikrokodolu analīze, līdz iedarbības līmenim, kas aptuveni 2,6 un 5,0 reizes pārsniedz paredzamo iedarbību (AUC) cilvēkiem, lietojot ieteicamo alpeliziba devu attiecīgi 250 mg vai 50 mg dienā.

Reproduktīvā toksicitāte

Embriofetālās attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem liecināja, ka alpeliziba perorāla lietošana organoģenēzes laikā izraisīja embriotoksicitāti, fetotoksicitāti un teratogenitāti. Žurkām un trušiem pēc prenatālas alpeliziba iedarbības tika novērota palielināta pirms- un pēcimplantācijas augļa zaudējuma sastopamība, samazināta augļa masa un palielināta augļa anomāliju sastopamība (palielināti smadzeņu ventrikuli, samazināta kaulu osifikācija un skeleta malformācijas), sākot ar iedarbību, kas ir mazāka par vidējo iedarbību, kas sagaidāma pieaugušiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar 250 mg dienā alpeliziba, liecinot par iespējamo klīnisko nozīmīgumu.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērotas blakusparādības reproduktīvajiem orgāniem, piemēram, maksts un dzemdes atrofija un meklēšanās cikla izmaiņas žurkām, samazināta prostatas un sēklinieku masa žurkām un suņiem un prostatas atrofija suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, pamatojoties uz AUC.

Fertilitātes pētījumos, kas veikti ar žurku tēviņiem un mātītēm, tika novērota līdzīga ietekme. Mātītēm tika novērots palielināts pirms- un pēcimplantācijas bojāejas gadījumu skaits, kas izraisīja implantācijas vietu un dzīvu embriju skaita samazināšanos, ja iedarbības līmenis (AUC) aptuveni divas reizes pārsniedz ieteicamo pieaugušo devu 250 mg dienā. Tēviņiem nebija ietekmes uz fertilitāti un reproduktīvo spēju, tostarp spermatozoīdu skaitu un kustīguma parametriem, ja iedarbības līmenis bija līdzvērtīgs aprēķinātajai iedarbībai (AUC) cilvēkiem, lietojot pieaugušajiem ieteikto devu 250 mg dienā. Tomēr, ja iedarbības līmenis (AUC) bija atbilstošs vai zemāks par pieaugušiem cilvēkiem lietoto 250 mg dienā devu, bija samazināts palīgdziedzeru svars (sēklas pūslīši, prostata), kas mikroskopiski korelēja ar atrofiju un/vai samazinātu sekrēciju attiecīgi prostatā un sēklas pūslīšos.

Fototoksicitāte

In vitro fototoksicitātes testā ar peles Balb/c 3T3 fibroblastu šūnu līniju alpelizibam nenovēroja būtisku fototoksicitātes potenciālu.

Pētījumi ar juvenīliem dzīvniekiem

9 nedēļu žurku juvenīlās toksicitātes pētījumā, ko uzsāka 7 dienas veciem dzīvniekiem, NOAEL 6 mg/kg/dienā izraisīja zemāku iedarbības līmeni (AUC) nekā pediatriem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 50 mg/dienā. Lietojot devu 20 mg/kg/dienā (no 2,2 līdz 4,2 reizēm lielāka par aprēķināto iedarbību [AUC] pediatriem pacientiem, lietojot ieteicamo devu 50 mg/dienā), novēroja nevēlamu un neatgriezenisku ietekmi uz nierēm, tai skaitā minimāli līdz mēreni pastiprinātu ekstracelulārās matricēs nogulsnešanos mazo asinsvadu sienās un ap tiem, kā arī minimālu līdz mērenu kanāliņu deģenerāciju/reģenerāciju nieru kārpīnā un serdē. Atveseļošanās perioda beigās tika novērota ar to korelējoša minimāli paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija. Nav paredzams, ka, pamatojoties uz starpsugu postnatālās nieru attīstības salīdzinājumu, šie efekti būtu klīniski nozīmīgi pacientiem no 2 gadu vecuma.

Turklāt, novēroja samazinātu barības uztņemšanu, mazāku ķermeņa masu un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu, aizkavētu dzimumnobriešanu tēviņiem un samazinātu augšstilba kaula garumu, lietojot 20 mg/kg/dienā. Netika ziņots par histopatoloģiskām atradēm kaulos, tai skaitā augšanas plātnē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Mannīts (E421)
Nātrija cietes glikolāts
Hipromeloze (E464)
Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā paciņā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PET/alumīnija/PE (polietilēna tereftalāta/alumīnija/polietilēna) folijas paciņas.

Iepakojumi ar 28 paciņām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par granulu iekšķīgai lietošanai sagatavošanu un lietošanu

Pacientiem, kuriem ir nozīmēta 50 mg dienas deva, Vijoice granulas jālieto vienā no šiem veidiem:

- Uzberiet vienas paciņas saturu tieši uz mēles un norijiet, uzdzerot aptuveni 50-150 ml ūdens. Ja nepieciešams, izskalojiet muti ar papildu ūdeni un norijiet to, lai nodrošinātu, ka daļiņas nepaliek mutē.
- Ieberiet vienas paciņas saturu krūzē. Pievienojiet 5-15 ml dzēriena (tikai ūdeni, pienu vai ābolu sulu) vai mīksta ēdiena (tikai ābolu biezeni vai jogurtu) un uzreiz lietojiet maisījumu. Izskalojiet krūzi ar aptuveni 10-40 ml tā paša dzēriena vai mīksta ēdiena. Lietojiet maisījumu uzreiz un pārliecinieties, ka esat uzņēmis visu devu. Ja ir atlikušas daļiņas, turpiniet, līdz esat uzņēmis visu devu.

Ja maisījums 2 stundu laikā pēc pagatavošanas nav izlietots, iznīciniet to.

Norādījumi par granulu sagatavošanu un ievadīšanu caur barošanas zondi

Pacientiem, kuri nespēj norīt, Vijoice var ievadīt caur barošanas zondi. Vijoice granulas jāievada caur 8-12 Fr diametra silikona vai poliuretāna nazogastrālo zondi (maksimālais novērtētais caurules garums: 160 cm) vai caur 12-24 Fr diametra silikona kuņģa zondi (maksimālais novērtētais caurules garums: 3,5 cm) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vijoice granulas jāpagatavo un jālieto šādi:

- Ieberiet vienas paciņas saturu krūzē. Pievienojiet 20 ml ūdens un samaisiet ar karoti, līdz izveidojas maisījums. Maisījuma pagatavošanai izmantojiet tikai ūdeni.
- Tūlīt pēc pagatavošanas ievelciet maisījumu no krūzes šļircē un ievadiet caur barošanas zondi.
- Pēc granulu ievadīšanas caur barošanas zondi tajā pašā krūzē ielejiet 20 ml ūdens. Samaisiet šķidrumu ar to pašu karoti, lai atkārtoti suspendētu atlikušās daļiņas. Ievelciet krūzes saturu tajā pašā šļircē un ievadiet to caur barošanas zondi. Ja ir atlikušas daļiņas, atkārtojiet šo darbību.
- Ja maisījums 60 minūšu laikā pēc pagatavošanas nav izlietots, iznīciniet to.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILDĪGI PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai turpmāk apstiprinātu alpeliziba efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku pieaugušo un pediatrisko pacientu ar PIK3CA saistītā pāraugšanas spektra (PROS) ārstēšanā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz II fāzes pētījuma CBYL719F12202 (EPIK-P4) galīgie rezultāti.	2032. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes
Iepakojums 28 dienām, lietojot **50 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/001

28 apvalkotās tabletes pa 50 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vijoice 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA IETVARŠ IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet vienu tableti tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 125 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes
Iepakojums 28 dienām, lietojot **125 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/002

28 apvalkotās tabletes pa 125 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vijoice 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA IETVARS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 125 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 125 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet vienu tableti tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes
Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes pa 50 mg
28 tabletes pa 200 mg
Iepakojums 28 dienām, lietojot **250 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/003

28 apvalkotās tabletes pa 50 mg + 28 apvalkotās tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA IETVARŠ IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg tabletes
Vijoice 200 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet abas tabletes no krāsainās rindas tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG GRANULAS PACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vijoice 50 mg granulas paciņā
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra paciņa satur 50 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

28 paciņas
Iepakojums 28 dienām, lietojot 50 mg dienas devu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā paciņā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2042/004

28 paciņas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vijoice 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PACIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)
--

Vijoice 50 mg granulas
alpelisibum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes

Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes

alpelisibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vijoice un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vijoice lietošanas
3. Kā lietot Vijoice
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vijoice
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vijoice un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Vijoice

Vijoice satur aktīvo vielu apelizibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K) inhibitoriem.

Kādam nolūkam Vijoice lieto

Vijoice lieto, lai ārstētu pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 2 gadu vecuma ar smagu vai dzīvībai bīstamu stāvokli - ar PIK3CA saistīto pāraugšanas spektru (PROS). PROS ietver plašu retu slimību klāstu, kas izraisa nekontrolējamu ķermeņa daļu augšanu noteiktu izmaiņu (mutāciju) dēļ gēnā, ko dēvē par PIK3CA.

Šis gēns izraisa tādas olbaltumvielas sintēzi, kas dod norādījumus organisma šūnām augt un vairoties. Izmaiņas šajā gēnā izraisa minētās olbaltumvielas darbības traucējumus un līdz ar palīdz šūnām augt un vairoties patoloģiskā veidā.

Kā Vijoice darbojas

Vijoice darbojas, bloķējot enzīmu (olbaltumvielu), ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzēm (PI3K), iedarbību. Šie enzīmi palīdz patoloģiskām šūnām augt un dalīties. Bloķējot to darbību, Vijoice var samazināt nekontrolējamu patoloģisko šūnu augšanu un izplatīšanos, un palīdzēt samazināt pacientiem pāraugušos audus un slimības pazīmes un simptomus.

Ja Jums ir jautājumi par Vijoice darbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, jautājiēt savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms Vioice lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus, jo tie var atšķirties no vispārējās informācijas šajā lietošanas instrukcijā. Konsultējieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts.

Nelietojiet Vioice šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alpelizibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vioice lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Vioice lietošanas, ja jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija, tai skaitā
 - o Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome* - SJS, ļoti nopietna reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un sāpīgiem izsitumiem, kas skar ādu, muti, acis un dzimumorgānus);
 - o daudzformu eritēma (DE, ādas reakcija, kas izraisa sarkanus laukumus vai plankumus uz ādas, kas var izskatīties kā mērķis vai "bull's acs" ar tumši sarkanu centru, ko ieskauj bālāki sarkani apļi);
 - o zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS, ādas reakcija kopā ar drudzi, sejas pietūkumu, palielinātiem limfmezgliem un nieru vai aknu bojājumu) vai
 - o toksiska epidermas nekrolīze (TEN, nopietna ādas reakcija; iespējamie simptomi ir sarkana āda, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, izsitumi);
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis paaugstināts cukura līmenis asinīs vai cukura diabēts (vai paaugstināta cukura līmeņa pazīmes, piemēram, pārmērīgas slāpes un sausa mute, biežāka urinācija nekā parasti, lielāks urīna daudzums nekā parasti, nogurums, slikta dūša, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanās laikā ar Vioice jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- izsitumi, nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa (iespējamās smagu alerģisku reakciju pazīmes);
- jauni elpošanas traucējumi vai esošo elpošanas traucējumu izmaiņas, piemēram, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, klepus, ātra elpošana, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa, žagošanās (iespējamās neinfekcioza pneimonīta vai pneimonijas pazīmes);
- pastiprināta slāpju sajūta un sausa mute, urinācija biežāk nekā parasti, nogurums, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, elpa ar augļu smaržu, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietvīkusi āda, kas var būt paaugstināta cukura līmeņa asinīs (hiperglikēmijas) un tā komplikāciju pazīmes;
- izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, dažreiz ar drudzi (viena no šādiem ādas stāvokļiem iespējamās pazīmes: Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), daudzformu eritēma, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN));
- smaga caureja vai spēcīgas sāpes vēderā, vai izkārnījumi ar gļotām vai asinīm, kas var būt zarnu iekaisuma pazīmes (kolīts).

Ārstam, iespējams, vajadzēs ārstēt šos simptomus, uz laiku pārtraukt ārstēšanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Vioice (skatīt "Cik daudz Vioice lietot" 3. punktā).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas ar Vijoice pārtraukšanas regulāri pārbaudiet cukura līmeni asinīs.

- Ārsts Jums ieteiks, kā, kad un kur veikt asins analīzes pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vijoice un regulāri ārstēšanas laikā, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Pamatojoties uz rezultātiem, ārsts var nozīmēt zāles cukura līmeņa pazemināšanai asinīs, īslaicīgi pārtraukt vai samazināt Vijoice devu vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Vijoice.
- Ārstēšanu ar Vijoice drīkst sākt tikai tad, ja cukura līmenis asinīs ir atbilstošs, jo Vijoice var paaugstināt cukura līmeni (hiperglikēmija), kas var būt nopietns stāvoklis un tā dēļ var būt nepieciešama ārstēšana.
- Ja Jums pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ir noteikti traucējumi, piemēram, augsts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, aptaukošanās vai esat vecāks par 75 gadiem, Jums cukura līmenis asinīs pirmajās Vijoice terapijas nedēļās būs jākontrolē biežāk. Pēc tam asins analīzes būs jāveic vismaz vienu reizi mēnesī, atkarībā no cukura līmeņa Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Vijoice nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam. Vijoice ilgtermiņa ietekme uz augšanu un attīstību bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem nav zināma.

Citas zāles un Vijoice

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas īpaši attiecas uz:

- ciklosporīnu – zālēm, ko lieto imūnās sistēmas ietekmēšanai,
- rifampicīnu - zālēm, ko lieto tuberkulozes un dažu citu nopietnu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu un fenitoīnu – zālēm, ko lieto krampju vai lēkmju ārstēšanai,
- divšķautņu asinszāli (pazīstama arī kā *Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes zālēm depresijas un citu slimību ārstēšanai.

Ja neesat pārliecināts, vai Jūsu lietotās zāles ir vienas no iepriekš uzskaitītajām zālēm, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība

Vijoice nedrīkst lietot sievietes, kuras ir vai varētu būt grūtnieces. Vijoice var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ārsts pārliecināsies, vai Jums nav iestājusies grūtniecība, un nepieciešamības gadījumā var veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Vijoice izdalās mātes pienā. Tādēļ ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Kontracepcijas ieteikumi sievietēm

Sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Vijoice lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Nav zināms, vai Vijoice samazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus, Jums papildus jālieto arī barjermetode. Jautājiet savam ārstam par atbilstošām metodēm. Ja domājat, ka pēc ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Kontracepcijas ieteikumi vīriešiem

Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīriešu dzimuma pacientiem dzimumakta laikā ar sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, jālieto prezervatīvs. Ja vīriešu dzimuma pacienta partnerei ir aizdomas, ka viņai šajā laikā ir iestājusies grūtniecība, viņai nekavējoties jāpastāsta ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Vijoice var izraisīt nogurumu. Tādēļ ārstēšanas ar Vijoice laikā Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Vijoice satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Vijoice

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Cik daudz Vijoice lietot

Parastā Vijoice sākumdeva pieaugušajiem ir 250 mg vienu reizi dienā. Parastā Vijoice sākumdeva pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma) ir 50 mg vienu reizi dienā. Ārsts izlems par Jums piemērotāko devu.

Atkarībā no nozīmētās devas lietojamo tablešu skaits ir šāds:

- 50 mg deva: viena 50 mg tablete;
- 125 mg deva: viena 125 mg tablete;
- 250 mg deva: viena 200 mg tablete un viena 50 mg tablete.

Atkarībā no tā, kā Jūsu organisms reaģē uz ārstēšanu ar Vijoice, ārsts var vēlēt pieļaut Jūsu Vijoice devu (skatīt 2. punktu). Ir ļoti svarīgi ievērot ārsta norādījumus. Ja Jums attīstās noteiktas blakusparādības, ārsts var mainīt Jūsu devu uz mazāku, lūgt Jūs uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Kad lietot Vijoice

Vijoice tabletes ir pieejamas iepakojumos ar blistera ietvariem. Katrā blistera ietvarā ir norādīta(-as) tablete(-es), kas jālieto katrā nedēļas dienā. Sekojiet norādījumiem uz blistera ietvara.

Lietojiet Vijoice vienu reizi dienā uzreiz pēc ēdienreizes. Vijoice lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

Kā lietot Vijoice

Vijoice tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt vai sadalīt pirms norīšanas. Nedrīkst lietot salauztas, saplaisājušas vai citādi bojātas tabletes, jo Jūs varat nesaņemt pilnu devu. Ja nevarat norīt tabletes, Jūs varat lietot Vijoice suspensijas veidā (tas nozīmē, ka zāles ir samaisītas ar ūdeni) šādi:

- Ievietojiet Vijoice tableti(-es) krūzē ar 50-150 ml ūdens, ļaujiet pastāvēt apmēram 5 minūtes un pēc tam sasmalciniet. **Izmantojiet tikai ūdeni.**
- Sasmalciniet tableti(-es) ar karoti un maisiet, līdz izšķīst. Suspensija būs duļķaina, un var būt redzami tablešu gabaliņi.
- **Uzreiz norijiet suspensiju.**
- Tajā pašā krūzē pievienojiet aptuveni 20-50 ml ūdens un samaisiet ar to pašu karoti. Pēc tam norijiet visu krūzes saturu, lai nodrošinātu, ka tiek uzņemta visa deva. Ja nepieciešams, atkārtojiet šo darbību.
- Izlejiet Vijoice suspensiju, kas netiek izlietota 60 minūšu laikā pēc tās pagatavošanas.

Vijoice ievadīšana caur barošanas zondi

Pacientiem, kuri nevar norīt Vijoice tablešu vai suspensijas veidā, Vijoice var ievadīt caur konkrētām barošanas zondēm. Zondes veidu noteiks ārsts. Suspensija no tabletēm jāpagatavo (t.i., jāsamaisa ar ūdeni) šādi:

- Ielieciet Vijoice tableti(-es) krūzē, kurā ir 40 ml ūdens, ļaujiet pastāvēt aptuveni 5 minūtes un pēc tam sasmalciniet. **Izmantojiet tikai ūdeni.**
- Sasmalciniet tableti(-es) ar karoti un maisiet, līdz tā(tās) izšķīst. Suspensija būs duļķaina un Jūs, iespējams, redzēsiet tabletes gabaliņus.

- Ievelciet maisījumu no krūzes šļircē un tūlīt ievadiet to caur barošanas zondi.
- Ielejiet tajā pašā krūzē aptuveni 40 ml ūdens un samaisiet ar to pašu karoti. Pēc tam ievelciet visu krūzes saturu tajā pašā šļircē un ievadiet caur barošanas zondi. Atkārtojiet šo darbību, ja šļircē un krūzē ir atlikuši tablešu gabaliņi.
- Izlejiet Vijoice suspensiju, kas netiek izlietota 60 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

Cik ilgi lietot Vijoice

Lietojiet Vijoice tik ilgi, cik ārsts Jums ir norādījis.

Šī ir ilgtermiņa ārstēšana un, iespējams, var ilgt mēnešus vai gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlamā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Vijoice, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Vijoice vairāk nekā noteikts

Cilvēkiem, kuri lietojuši pārāk daudz Vijoice tablešu, rodas pazīmes, kas zināmas kā alpelizība blakusparādības, tajā skaitā paaugstināts cukura līmenis asinīs, slikta dūša, nogurums un izsitumi. Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu konsultāciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Vijoice

Ja esat aizmirsis lietot Vijoice devu, Jūs to joprojām varat lietot tūlīt pēc ēdienreizes, līdz 9 stundām pēc laika, kad Jums tā bija jālieto. Ja atceraties par izlaisto devu vēlāk nekā 9 stundas pēc tam, kad to vajadzēja lietot, izlaidiet devu tajā dienā. Nākamajā dienā lietojiet devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir vemšana pēc Vijoice devas lietošanas

Ja Jums pēc Vijoice tabletes(-šu) lietošanas ir vemšana, nelietojiet vairāk tabletes, kamēr nav pienācis nākamās plānotās devas lietošanas laiks.

Ja pārtraucat lietot Vijoice

Pārtraucot ārstēšanu ar Vijoice, Jūsu stāvoklis var pasliktināties. Nepārtrauciet Vijoice lietošanu, ja vien tā nav norādījis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Vijoice lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augsts cukura līmenis asinīs, ko sauc arī par hiperglikēmiju. Iespējamie simptomi ir ļoti izteikta slāpju sajūta, urinācija biežāk nekā parasti vai lielāks urīna daudzums nekā parasti, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Smagas alerģiskas reakcijas. Iespējamās pazīmes ir nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas un/vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa.

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- čūliņas mutē vai čūlas ar smaganu iekaisumu (stomatīts);
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- izsitumi;
- ādas iekaisums ar izsitumiem (dermatīts);
- sausa āda;
- matu izkrišana un biežuma samazināšanās (alopēcija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- dehidratācija;
- akne;
- nieze;
- gļotādu sausums.

Ārstēšanas ar Vijoice laikā dažu asins analīžu rezultāti var būt izmainīti, piemēram, šādi.

Ļoti bieži:

- zems fosfora vai kalcija līmenis asinīs (pazemināts fosfora līmenis, pazemināts kalcija līmenis);
- augsts kreatinīna vai cukura līmenis asinīs (paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināta glikozes koncentrācija);
- augsts glikozētā hemoglobīna līmenis asinīs (pēdējo 8–12 nedēļu cukura līmeņa marķieris);
- augsts lipāzes enzīma līmenis asinīs (paaugstināts lipāzes līmenis).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vijoice

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera ietvara pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādu iepakojuma bojājumu vai ir kādas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vijoice satur

- Vijoice aktīvā viela ir alpelizībs.
- Katra Vijoice 50 mg apvalkotā tablete satur 50 mg alpelizība.
- Katra Vijoice 125 mg apvalkotā tablete satur 125 mg alpelizība.
- Katra Vijoice 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg alpelizība.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), mannīts (E421), nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktā "Vijoice satur nātriju"), hipromeloze (E464), magnija stearāts (E470b).
 - Pārklājuma materiāls: hipromeloze (E464), sarkanais dzelzs oksīds (attiecas tikai uz 50 mg un 200 mg stiprumu) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talka (E553b).

Vijoice ārējais izskats un iepakojums

Vijoice 50 mg apvalkotās tabletes ir gaiši dzeltenas, apaļas tabletes ar iespaidumu "C7" vienā pusē un "NVR" otrā pusē. Aptuvenais diametrs: 7 mm.

Vijoice 125 mg apvalkotās tabletes ir tumši dzeltenas, ovālas tabletes ar iespaidumu "Y7" vienā pusē un "NVR" otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 13,2 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg apvalkotās tabletes ir blāvi dzeltenas, ovālas tabletes ar iespaidumu "CL7" vienā pusē un "NVR" otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 16 mm x 7 mm.

Vijoice ir pieejams kā apvalkotās tabletes blisteros. Vijoice ir pieejams šāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumi ar 50 mg apvalkotām tabletēm (pacienti, kuri lieto 50 mg dienas devu)
 - Iepakojumi 28 dienām: 28 apvalkotās tabletes.
- Iepakojumi ar 125 mg apvalkotām tabletēm (pacienti, kuri lieto 125 mg dienas devu)
 - Iepakojumi 28 dienām: 28 apvalkotās tabletes.
- Iepakojumi ar 50 mg un 200 mg apvalkotām tabletēm (pacienti, kuri lieto 250 mg dienas devu)
 - Iepakojumi 28 dienām: 56 apvalkotās tabletes (28 tabletes pa 50 mg un 28 tabletes pa 200 mg).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vijoice 50 mg granulas paciņā *alpelisibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vijoice un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vijoice lietošanas
3. Kā lietot Vijoice
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vijoice
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vijoice un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Vijoice

Vijoice satur aktīvo vielu apelizibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K) inhibitoriem.

Kādam nolūkam Vijoice lieto

Vijoice lieto, lai ārstētu pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 2 gadu vecuma ar smagu vai dzīvībai bīstamu stāvokli - ar PIK3CA saistīto pāraugšanas spektru (PROS). PROS ietver plašu retu slimību klāstu, kas izraisa nekontrolējamu ķermeņa daļu augšanu noteiktu izmaiņu (mutāciju) dēļ gēnā, ko dēvē par PIK3CA.

Šis gēns izraisa tādas olbaltumvielas sintēzi, kas dod norādījumus organisma šūnām augt un vairoties. Izmaiņas šajā gēnā izraisa minētās olbaltumvielas darbības traucējumus un līdz ar palīdz šūnām augt un vairoties patoloģiskā veidā.

Kā Vijoice darbojas

Vijoice darbojas, bloķējot enzīmu (olbaltumvielu), ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzēm (PI3K), iedarbību. Šie enzīmi palīdz patoloģiskām šūnām augt un dalīties. Bloķējot to darbību, Vijoice var samazināt nekontrolējamu patoloģisko šūnu augšanu un izplatīšanos, un palīdzēt samazināt pacientiem pāraugušos audus un slimības pazīmes un simptomus.

Ja Jums ir jautājumi par Vijoice darbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

2. Kas Jums jāzina pirms Vioice lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus, jo tie var atšķirties no vispārējās informācijas šajā lietošanas instrukcijā. Konsultējieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts.

Nelietojiet Vioice šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alpelizibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vioice lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Vioice lietošanas, ja jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija, tai skaitā
 - Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome* - SJS, ļoti nopietna reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un sāpīgiem izsitumiem, kas skar ādu, muti, acis un dzimumorgānus);
 - daudzformu eritēma (DE, ādas reakcija, kas izraisa sarkanus laukumus vai plankumus uz ādas, kas var izskatīties kā mērķis vai "bull's eye" ar tumši sarkanu centru, ko ieskauj bālāki sarkani apļi);
 - zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS, ādas reakcija kopā ar drudzi, sejas pietūkumu, palielinātiem limfmezgliem un nieru vai aknu bojājumu) vai
 - toksiska epidermas nekrolīze (TEN, nopietna ādas reakcija; iespējamie simptomi ir sarkana āda, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, izsitumi);
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis paaugstināts cukura līmenis asinīs vai cukura diabēts (vai paaugstināta cukura līmeņa pazīmes, piemēram, pārmērīgas slāpes un sausa mute, biežāka urinācija nekā parasti, lielāks urīna daudzums nekā parasti, nogurums, slikta dūša, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanās laikā ar Vioice jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- izsitumi, nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa (iespējamās smagu alerģisku reakciju pazīmes);
- jauni elpošanas traucējumi vai esošo elpošanas traucējumu izmaiņas, piemēram, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, klepus, ātra elpošana, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa, žagošanās (iespējamās neinfekcioza pneimonīta vai pneimonijas pazīmes);
- pastiprināta slāpju sajūta un sausa mute, urinācija biežāk nekā parasti, nogurums, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, elpa ar augļu smaržu, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietvīkusi āda, kas var būt paaugstināta cukura līmeņa asinīs (hiperglikēmijas) un tā komplikāciju pazīmes;
- izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, dažreiz ar drudzi (viena no šādiem ādas stāvokļiem iespējamās pazīmes: Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), daudzformu eritēma, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN));
- smaga caureja vai spēcīgas sāpes vēderā, vai izkārnījumi ar gļotām vai asinīm, kas var būt zarnu iekaisuma pazīmes (kolīts).

Ārstam, iespējams, vajadzēs ārstēt šos simptomus, uz laiku pārtraukt ārstēšanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Vioice (skatīt "Cik daudz Vioice lietot" 3. punktā).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas ar Vijoice pārtraukšanas regulāri pārbaudiet cukura līmeni asinīs.

- Ārsts Jums ieteiks, kā, kad un kur veikt asins analīzes pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vijoice un regulāri ārstēšanas laikā, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Pamatojoties uz rezultātiem, ārsts var nozīmēt zāles cukura līmeņa pazemināšanai asinīs, īslaicīgi pārtraukt vai samazināt Vijoice devu vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Vijoice.
- Ārstēšanu ar Vijoice drīkst sākt tikai tad, ja cukura līmenis asinīs ir atbilstošs, jo Vijoice var paaugstināt cukura līmeni (hiperglikēmija), kas var būt nopietns stāvoklis un tā dēļ var būt nepieciešama ārstēšana.
- Ja Jums pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ir noteikti traucējumi, piemēram, augsts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, aptaukošanās vai esat vecāks par 75 gadiem, Jums cukura līmenis asinīs pirmajās Vijoice terapijas nedēļās būs jākontrolē biežāk. Pēc tam asins analīzes būs jāveic vismaz vienu reizi mēnesī, atkarībā no cukura līmeņa Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Vijoice nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam. Vijoice ilgtermiņa ietekme uz augšanu un attīstību bērniem no 2 gadu vecuma un pusaudžiem nav zināma.

Citas zāles un Vijoice

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas īpaši attiecas uz:

- ciklosporīnu – zālēm, ko lieto imūnās sistēmas ietekmēšanai,
- rifampicīnu - zālēm, ko lieto tuberkulozes un dažu citu nopietnu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu un fenitoīnu – zālēm, ko lieto krampju vai lēkmju ārstēšanai,
- divšķautņu asinszāli (pazīstama arī kā *Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes zālēm depresijas un citu slimību ārstēšanai.

Ja neesat pārliecināts, vai Jūsu lietotās zāles ir vienas no iepriekš uzskaitītajām zālēm, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība

Vijoice nedrīkst lietot sievietes, kuras ir vai varētu būt grūtnieces. Vijoice var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas ārsts pārliecināsies, vai Jums nav iestājusies grūtniecība, un nepieciešamības gadījumā var veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Vijoice izdalās mātes pienā. Tādēļ ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Kontracepcijas ieteikumi sievietēm

Sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Vijoice lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Nav zināms, vai Vijoice samazina hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Ja lietojat hormonālos kontracepcijas līdzekļus, Jums papildus jālieto arī barjermetode. Jautājiet savam ārstam par atbilstošām metodēm. Ja domājat, ka pēc ārstēšanas ar Vijoice uzsākšanas Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Kontracepcijas ieteikumi vīriešiem

Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīriešu dzimuma pacientiem dzimumakta laikā ar sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, jālieto prezervatīvs. Ja vīriešu dzimuma pacienta partnerei ir aizdomas, ka viņai šajā laikā ir iestājusies grūtniecība, viņai nekavējoties jāpastāsta ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Vijoice var izraisīt nogurumu. Tādēļ ārstēšanas ar Vijoice laikā Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Vijoice satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Vijoice

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Cik daudz Vijoice lietot

Parastā Vijoice sākumdeva pieaugušajiem ir 250 mg vienu reizi dienā. Parastā Vijoice sākumdeva pusaudžiem un bērniem (no 2 gadu vecuma) ir 50 mg vienu reizi dienā. Ārsts izlems par Jums piemērotāko devu.

Lai nodrošinātu nozīmēto 50 mg devu, izmantojiet vienu paciņu, kas satur 50 mg granulu.

Atkarībā no tā, kā Jūsu organisms reaģē uz ārstēšanu ar Vijoice, ārsts var vēlēt pieļāgt Jūsu Vijoice devu (skatīt 2. punktu). Ir ļoti svarīgi ievērot ārsta norādījumus. Ja Jums attīstās noteiktas blakusparādības, ārsts var lūgt Jūs uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Kad lietot Vijoice

Lietoiet Vijoice vienu reizi dienā uzreiz pēc ēdienreizes. Vijoice lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

Kā lietot Vijoice

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Neizmantojiet paciņu, ja paciņas aizdare ir bojāta.

Lietoiet Vijoice granulas šādi:

- Turiet granulu paciņu, vēršot griezuma līniju uz augšu.
- Maigi sakratiet paciņu, lai visas Vijoice granulas atrastos paciņas apakšējā daļā.
- Ar šķērēm atgrieziet paciņu pa griezuma līniju.
- Izberiet granulas no paciņas **vienā** no šiem veidiem:
 - o Uzberiet granulas no vienas paciņas tieši uz mēles, pēc nepieciešamības piesitot paciņas sāniem un augšdaļai, lai to pilnībā iztukšotu. Norijiet, uzdzerot aptuveni 50-150 ml tikai ūdens (nevis kāda cita šķidruma). Ja mutē ir palikušas granulas, izskalojiet muti ar papildu ūdens daudzumu un norijiet to, lai nodrošinātu, ka esat uzņēmis visu devu.
- vai**
 - o Ieberiet granulas no vienas paciņas krūzē, pēc nepieciešamības piesitot paciņas sāniem un augšdaļai, lai to pilnībā iztukšotu. Pievienojiet 5-15 ml dzēriena (tikai ūdeni, pienu vai ābolu sulu) vai mīksta ēdiena (tikai ābolu biezeni vai jogurtu) un uzreiz lietojiet maisījumu. Izskalojiet krūzi ar aptuveni 10-40 ml tā paša dzēriena vai mīkstā ēdiena. Lietojiet maisījumu uzreiz un pārlicinieties, ka esat uzņēmis visu devu. Atkārtojiet šo darbību, līdz krūzē vairs nav maisījuma.
- Izmetiet Vijoice granulas, kas ir samaisītas ar ūdeni, pienu, ābolu sulu, ābolu biezeni vai jogurtu un nav izlietotas 2 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Vijoice ievadīšana caur barošanas zondi

Pacientiem, kuri nevar norīt Vijoice granulas, lietojot tās tieši uz mēles vai maisījuma veidā, Vijoice var ievadīt caur konkrētām barošanas zondēm. Zondes veidu noteiks ārsts. Granulas jāsagatavo šādi:

- Ieberiet granulas no vienas paciņas krūzē, pēc nepieciešamības piesitot paciņas sāniem un augšdaļai, lai to pilnībā iztukšotu.

- Ielejiet tajā pašā krūzē 20 ml ūdens un samaisiet ar karoti. Pēc tam ievielciat visu krūzes saturu šļircē un ievadiet caur barošanas zondi. Atkārtojiet šo darbību, līdz krūzē vai šļircē vairs nav maisījuma.
- Izlejiet Vioice maisījumu, kas netiek izlietots 60 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

Cik ilgi lietot Vioice

Lietojiet Vioice tik ilgi, cik ārsts Jums ir norādījis.

Šī ir ilgtermiņa ārstēšana un, iespējams, var ilgt mēnešus vai gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlāmā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Vioice, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Vioice vairāk nekā noteikts

Cilvēkiem, kuri lietojuši pārāk daudz Vioice granulu, var rasties pazīmes, kas zināmas kā alpelizība blakusparādības, tajā skaitā paaugstināts cukura līmenis asinīs, slikta dūša, nogurums un izsitumi. Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz granulu vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu konsultāciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Vioice

Ja esat aizmirsis lietot Vioice devu, Jūs to joprojām varat lietot tūlīt pēc ēdienreizes, līdz 9 stundām pēc laika, kad Jums tā bija jālieto. Ja atceraties par izlaisto devu vēlāk nekā 9 stundas pēc tam, kad to vajadzēja lietot, izlaidiet devu tajā dienā. Nākamajā dienā lietojiet devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir vemšana pēc Vioice devas lietošanas

Ja Jums pēc Vioice granulu lietošanas ir vemšana, nelietojiet vairāk granulas, kamēr nav pienācis nākamās plānotās devas lietošanas laiks.

Ja pārtraucat lietot Vioice

Pārtraucot ārstēšanu ar Vioice, Jūsu stāvoklis var pasliktināties. Nepārtrauciet Vioice lietošanu, ja vien tā nav norādījis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Vioice lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augsts cukura līmenis asinīs, ko sauc arī par hiperglikēmiju. Iespējamie simptomi ir ļoti izteikta slāpju sajūta, urinācija biežāk nekā parasti vai lielāks urīna daudzums nekā parasti, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Smagas alerģiskas reakcijas. Iespējamās pazīmes ir nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas un/vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa.

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- caureja;
- vemšana;
- čūliņas mutē vai čūlas ar smaganu iekaisumu (stomatīts);
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- izsitumi;
- ādas iekaisums ar izsitumiem (dermatīts);
- sausa āda;
- matu izkrišana un biežuma samazināšanās (alopēcija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- dehidratācija;
- akne;
- nieze;
- gļotādu sausums.

Ārstēšanas ar Vijoice laikā dažu asins analīžu rezultāti var būt izmainīti, piemēram, šādi.

Ļoti bieži:

- zems fosfora vai kalcija līmenis asinīs (pazemināts fosfora līmenis, pazemināts kalcija līmenis);
- augsts kreatinīna vai cukura līmenis asinīs (paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināta glikozes koncentrācija);
- augsts glikozētā hemoglobīna līmenis asinīs (pēdējo 8–12 nedēļu cukura līmeņa marķieris);
- augsts lipāzes enzīma līmenis asinīs (paaugstināts lipāzes līmenis).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vijoice

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā paciņā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādu iepakojuma bojājumu vai ir kādas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vijoice satur

- Vijoice aktīvā viela ir alpelizībs.
- Katra Vijoice 50 mg granulu paciņa satur 50 mg alpelizība.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - mikrokristāliskā celuloze (E460), mannīts (E421), nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktā "Vijoice satur nātriju"), hipromeloze (E464), magnija stearāts (E470b).

Vijoice ārējais izskats un iepakojums

Vijoice 50 mg granulas paciņā ir balts līdz gandrīz balts irdens pulvera un granulu maisījums paciņā.

Katrs iepakojums satur 28 paciņas (28 dienu krājums pacientiem, kuri lieto 50 mg dienas devu).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.