

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg tabletki powlekane
Vijoice 125 mg tabletki powlekane
Vijoice 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vijoice 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg alpelisybu.

Vijoice 125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg alpelisybu.

Vijoice 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Vijoice 50 mg tabletki powlekane

Jasnożółta, okrągła, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym napisem „C7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżona średnica: 7 mm.

Vijoice 125 mg tabletki powlekane

Ciemnożółta, owalna, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym napisem „Y7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg tabletki powlekane

Bładożółta, owalna, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i wytłoczonym napisem „CL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 16 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vijoice jest wskazany w leczeniu osób dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z ciężkimi lub zagrażającymi życiu objawami spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Vioice powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w postępowaniu z PROS.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów to 250 mg, przyjmowana raz na dobę. Leczenie należy zakończyć w przypadku postępu choroby, nasilenia objawów związanych z PROS lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do < 18 lat)

Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży to 50 mg, przyjmowana raz na dobę. Leczenie należy zakończyć w przypadku postępu choroby, nasilenia objawów związanych z PROS lub wystąpienia nieakceptowalnych toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 lat, po 24 tygodniach leczenia w dawce 50 mg raz na dobę należy rozważyć zwiększenie dawki do 125 mg raz na dobę w celu optymalizacji odpowiedzi (klinicznej/radiologicznej). Gdy pacjent osiągnie wiek 18 lat należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki do 250 mg. Zalecane zwiększenie dawki w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Zalecane poziomy dawek w grupie dzieci i młodzieży (od 2 do < 18 lat)

Wiek pacjenta (lata)	Dawka początkowa	Zwiększenie dawki
2 do < 6	50 mg raz na dobę	Nie dotyczy
6 do < 18	50 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki można ją przyjąć niezwłocznie po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Wymioty

Jeśli po przyjęciu dawki pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacja dawki

W przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych produktu (ang. *adverse drug reaction*, ADR) może być wymagane przerwanie podawania leku na pewien czas, zmniejszenie dawki i (lub) zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vioice.

Zalecane zmniejszenie dawki produktu leczniczego Vioice z powodu wystąpienia działań niepożądanych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki produktu leczniczego Vioice z powodu ADR u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Działanie	Dawka produktu leczniczego Vioice przed zmniejszeniem	Zmniejszona dawka produktu leczniczego Vioice
Dorośli pacjenci		
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	125 mg raz na dobę	50 mg raz na dobę
Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży		
Zmniejszenie dawki	125 mg raz na dobę	50 mg raz na dobę
	50 mg raz na dobę	Nie dotyczy

Leczenie produktem leczniczym Vioice należy zakończyć u dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie tolerować dawki 50 mg na dobę.

W Tabelach 3 do 6 przedstawiono w skrócie wytyczne dotyczące przerywania podawania leku, zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania produktu leczniczego Vioice w ramach leczenia określonych działań niepożądanych. Ustalając plan postępowania oparty na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta, należy kierować się oceną kliniczną lekarza z uwzględnieniem potwierdzenia parametrów laboratoryjnych, jeśli zajdzie taka konieczność.

Hiperglikemia

Należy zawsze rozważyć konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jest to zalecane w przypadku pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo (ang. *fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat.

Należy zawsze przeprowadzić konsultację z diabetologiem lub pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą.

Tabela 3 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku hiperglikemii

Wartości FG ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Modyfikacja dawki i postępowanie powinno opierać się wyłącznie na wartościach FG (w osoczu/krwi).	
Stopień 1. > GGN*-160 mg/dl lub > GGN-8,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² .
Stopień 2. > 160-250 mg/dl lub > 8,9-13,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe². Dorośli pacjenci: • Jeśli w ciągu 21 dni FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^{2,3}, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Vioice o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: • Jeśli w ciągu 21 dni FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^{2,3}, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG.

Stopień 3. > 250-500 mg/dl lub > 13,9-27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice. Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe² i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina³ przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych. Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne). Dorośli pacjenci: • Jeśli FG obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce mniejszej o jeden poziom. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: • Jeśli FG obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce 50 mg. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii, aby ustalić, czy podawanie produktu leczniczego Vijoice powinno zostać wznowione, czy definitywnie zakończone. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. • W przypadku nawrotu hiperglikemii w stopniu ≥ 3. należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia produktem leczniczym Vijoice.
--	---

Stopień 4. > 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe^{2,3} (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne FG w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. • Jeśli FG obniży się do ≤ 500 mg/dl lub $\leq 27,8$ mmol/l, postępować według zaleceń dotyczących wartości FG właściwych dla stopnia 3. • Jeśli potwierdzone zostanie FG wynoszące > 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice.
*GGN: górna granica normy ¹ Stężenie glukozy na czczo (ang. <i>fasting glucose</i>, FG) odpowiada klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03; CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = ogólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych. ² Należy rozpocząć podawanie stosownych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina u pacjentów w wieku ≥ 10 lat bądź inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidynediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) u dorosłych i sprawdzić w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zalecenia dotyczące dawkowania i stopniowego zwiększania dawki, w tym także miejscowe wytyczne w sprawie leczenia cukrzycy. ³ Insulinę można stosować przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, tak jak zalecano w programie stosowania produktu leczniczego w sytuacjach wyjątkowych (ang. <i>compassionate use</i>). W większości przypadków hiperglikemii spowodowanych przez alpelisyb może to jednak nie być konieczne, zważywszy na krótki okres półtrwania alpelisybu i przewidywaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu podawania produktu leczniczego Vijoice.	

Wysypka

Można rozważyć profilaktyczne podanie doustnego leku przeciwhistaminowego w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Vijoice. Ponadto zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych w celu opanowania objawów wysypki.

Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo w chwili wystąpienia pierwszych objawów wysypki i rozważyć podawanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w przypadku wysypki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zależnie od nasilenia wysypki może być wymagane przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vijoice zgodnie z opisem w Tabeli 4. Jeśli zostanie ustalone rozpoznanie ciężkich skórnych reakcji polekowych (ang. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), podawanie produktu leczniczego Vijoice należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.4).

Tabela 4 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku wysypki

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży ²
Wszystkie stopnie	Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa.
Stopień 1. (< 10% BSA* z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo. Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów. Jeśli wysypka nie ulegnie poprawie w ciągu 28 dni stosowania odpowiedniego leczenia, należy włączyć kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce.
Stopień 2. (10-30% BSA z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Rozważyć leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce. Jeśli wysypka ulegnie poprawie do stopnia ≤ 1. w ciągu 10 dni, można zakończyć podawanie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym.
Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze) (> 30% BSA z czynną toksyczną reakcją skórą)	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice i rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/o działaniu ogólnoustrojowym i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Dorośli pacjenci: - Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: - Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg kontynuując leczenie doustnym lekiem przeciwhistaminowym lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. - Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice, jeśli: - Początek wysypki miał miejsce podczas stosowania leków przeciwhistaminowych i nie można zwiększyć dawki tych leków - Wysypka nawróci w stopniu nasilenia ≥ 3.
Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczenie się skóry) (dowolny % BSA z towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu)	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice.
*BSA: powierzchnia ciała ¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 ² Podawanie leków przeciwhistaminowych przed wystąpieniem wysypki może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie wysypki.	

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

U dzieci i młodzieży należy rozważyć konsultację z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Tabela 5 Modyfikacja dawki i postępowanie z biegunką lub zapaleniem okrężnicy

Stopień nasilenia¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Stopień 1.	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do czasu poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym Vioice w tej samej dawce. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Dorośli pacjenci²: • W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 2.$, przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży²: • W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 2.$, przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg.
Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do czasu poprawy do stopnia $\leq 1.$ Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Dorośli pacjenci^{2,3}: • Po uzyskaniu poprawy do stopnia $\leq 1.$, wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży^{2,3}: • Po uzyskaniu poprawy do stopnia $\leq 1.$, wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. • W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 3.$ rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu leczniczego Vioice.
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice ³ .

¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0.
² W przypadku zapalenia okrężnicy stopnia 2. i 3. rozważyć dodatkowe leczenie, takie jak podanie steroidów.
³ W przypadku biegunki stopnia 3. i 4. pacjenci powinni otrzymać leczenie zgodne z lokalnie obowiązującym standardem postępowania, obejmujące kontrolowanie stężenia elektrolitów, podawanie przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych i (lub) uzupełnienie płynów oraz suplementację elektrolitów, w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 6 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku innych objawów toksyczności (z wyłączeniem hiperglikemii, wysypki i biegunki lub zapalenia okrężnicy)

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Stopień 1. lub 2.	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych ^{2,3,4,5} .
Stopień 3.	Przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 . Dorośli pacjenci^{2,3}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży^{4,5}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. - Jeśli działanie niepożądane wystąpi ponownie w stopniu ≥ 3., rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu leczniczego Vioice. - Rozważyć konsultację ze specjalistą posiadającym doświadczenie w leczeniu danego działania niepożądanego.
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice.
¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 ² W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. u dorosłych pacjentów, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do złagodzenia tych odchyłeń do stopnia ≤ 1 . Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu > 14 dni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. ³ W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. u dorosłych pacjentów przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić jego podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom. Dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. ⁴ W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do złagodzenia tych odchyłeń do stopnia ≤ 1 . Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu > 14 dni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg (u pacjentów otrzymujących dawkę 125 mg lub 50 mg). ⁵ W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić jego podawanie w dawce 50 mg. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice.	

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2). W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność, ponieważ nie są dostępne żadne dane kliniczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby u dorosłych uczestników z prawidłową lub z osłabioną czynnością wątroby ustalono, że nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio stopnia A, B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analiz farmakokinetyki (ang. *pharmacokinetics*, PK) populacyjnej przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym i dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PROS ustalono, że u pacjentów z łagodnymi (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak doświadczeń związanych ze stosowaniem alpelisybu w tej grupie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vioice u dzieci w wieku < 2 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Vioice przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy go przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze (patrz punkt 5.2)

Tabletki należy połykać w całości (nie należy ich żuć ani dzielić przed połknięciem) lub podawać w postaci zawiesiny doustnej pacjentom, którzy nie są w stanie połknąć tabletek (patrz punkt 6.6).

Nie należy przyjmować tabletek Vioice, które są połamane, popękane lub uszkodzone w inny sposób w chwili otwarcia opakowania z blistrem.

U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek, produkt leczniczy Vioice można podawać przez zgłębnik do karmienia. Tabletki powlekane należy przygotować jako zawiesinę i podawać przez silikonowy lub poliuretanowy zgłębnik nosowo-żołądkowy o średnicy 5-12 Fr lub przez silikonowy zgłębnik żołądkowy o średnicy 12-24 Fr (patrz punkt 6.6).

Alternatywna postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy Vioice jest także dostępny w postaci 50 mg granulatu w saszetce. Produkt leczniczy Vioice w postaci granulatu powinien być stosowany wyłącznie do uzyskania dawki 50 mg; nie należy używać wielu saszetek lub części zawartości saszetek z granulem.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vioice 50 mg granulatu w saszetce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vioice zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego) z towarzyszącymi objawami, między innymi, takimi jak duszność, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, gorączka lub tachykardia (patrz punkt 4.8). Należy definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Vioice i nie podawać go ponownie u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Należy szybko rozpocząć właściwe leczenie.

Ciężkie skórne reakcje polekowe (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie ciężkich skórnych reakcji polekowych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice.

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z reakcjami SCAR w wywiadzie.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach SCAR (np. o zapowiadającej chorobę gorączce, objawach grypopodobnych, zmianach dotyczących błon śluzowych lub postępującej wysypce skórnej). Jeśli pojawią się przedmiotowe lub podmiotowe objawy SCAR, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice do czasu ustalenia etiologii tej reakcji. Zaleca się konsultację u dermatologa.

W przypadku potwierdzenia SCAR należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. Nie należy ponownie stosować produktu leczniczego Vijoice u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły reakcje SCAR. Jeśli rozpoznanie SCAR nie potwierdzi się, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Vijoice, podania kortykosteroidów o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowym bądź leczenia doustnym lekiem przeciwhistaminowym zgodnie z opisem w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice występowały przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych występowały przypadki kwasicy ketonowej zakończonej zgonem.

Stwierdzono, że czynnikami ryzyka hiperglikemii u pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych była cukrzyca i stan przedcukrzycowy przed rozpoczęciem leczenia, wyjściowa wartość BMI ≥ 30 i wiek ≥ 75 lat przed rozpoczęciem leczenia.

Hiperglikemia może wystąpić szybko po rozpoczęciu leczenia, dlatego zaleca się częste samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy przez pacjentów w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, stosownie do wskazań klinicznych. W Tabeli 7 podano specjalny zalecany harmonogram kontroli stężeń FG.

Wszystkim pacjentom należy przekazać zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko hiperglikemii (np. ograniczenia żywieniowe i aktywność fizyczna).

Tabela 7 Harmonogram kontroli stężeń FG

	Zalecany harmonogram kontroli stężeń FG* oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Vioice	Zalecany harmonogram kontroli stężeń FG oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, BMI ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat leczonych produktem leczniczym Vioice
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vioice	Oznaczyć stężenie FG i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 3).	
Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vioice	Należy kontrolować/pacjent powinien samodzielnie kontrolować FG co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie co najmniej raz na 4 tygodnie i w zależności od wskazań klinicznych, zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego ¹ .	Należy kontrolować/pacjent powinien samodzielnie kontrolować FG częściej przez co najmniej dwa tygodnie. Następnie, należy kontynuować kontrolę FG tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego ¹ .
	Stężenie HbA1c należy kontrolować co 3 miesiące w zależności od wskazań klinicznych.	
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vioice	Należy regularnie kontrolować stężenie FG, według miejscowych standardów postępowania, co najmniej do czasu obniżenia się stężenia FG do prawidłowego poziomu.	
	W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie FG co najmniej raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie oraz kontrolować stężenie FG zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.	
*FG: stężenie glukozy na czczo		
¹ Kontrolowanie stężenia glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych.		

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. o wzmożonym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub oddawaniu moczu w ilościach większych niż zazwyczaj, zwiększonym łaknieniu z towarzyszącą utratą masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vioice u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną cukrzycą typu II. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Należy ich bardzo dokładnie obserwować.

Zależnie od nasilenia hiperglikemii może być wymagane przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vioice zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc

U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie zapalenia płuc, w tym ciężkie przypadki zapalenia płuc/ostrej choroby śródmiąższowej płuc; działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali wszelkie nowe objawy lub nasilenie istniejących objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów, u których wystąpiły nowe objawy lub stwierdzono nasilenie istniejących już objawów ze strony układu oddechowego, albo u których podejrzewa się zapalenie płuc, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Vijoice i przeprowadzić ocenę pod kątem zapalenia płuc. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniu radiologicznym oraz u osób, u których na podstawie wyników odpowiednich badań diagnostycznych wykluczono przyczynę zakaźną, nowotworową i inne przyczyny. Podawanie produktu leczniczego Vijoice należy definitywnie zakończyć u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zapaleniem płuc.

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

Ciężką biegunkę i jej kliniczne następstwa, takie jak odwodnienie i ostre uszkodzenie nerek, a także zapalenie okrężnicy zgłaszano u dorosłych pacjentów podczas leczenia alpelisybem ze wskazań onkologicznych. Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice.

Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia biegunki i innych objawów zapalenia okrężnicy, takich jak ból brzucha oraz obecność śluzu lub krwi w stolcu. W zależności od nasilenia biegunki lub zapalenia okrężnicy może zająć konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Vijoice, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza w przypadku wystąpienia biegunki lub innych objawów zapalenia okrężnicy podczas leczenia produktem leczniczym Vijoice. Pacjenci z zapaleniem okrężnicy mogą wymagać dodatkowego leczenia, takiego jak sterydy o miejscowym działaniu w jelitach i (lub) o działaniu ogólnoustrojowym.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia alpelisybem i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia alpelisybem. Ponieważ obecnie nie wiadomo, czy alpelisyb może osłabiać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, mogą być w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania alpelisybu i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia alpelisybem (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie jest znany długoterminowy wpływ stosowania produktu leczniczego Vijoice na wzrost i rozwój u dzieci i młodzieży z PROS w wieku od 2 do < 18 lat.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie alpelisybu w osoczu

Inhibitory białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP)

Alpelisyb jest substratem BCRP *in vitro*. BCRP uczestniczy w wydalaniu z wątroby i dróg żółciowych oraz wydzielaniu alpelisybu w jelitach, zatem zahamowanie aktywności białka transportującego BCRP w wątrobie i w jelitach w fazie eliminacji może prowadzić do wzrostu ekspozycji ustrojowej na alpelisyb. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta pod kątem działań toksycznych podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami BCRP (np. cyklosporyną).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie alpelisybu w osoczu

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie antagonisty receptora H₂, ranitydyny, w skojarzeniu z alpelisybem w pojedynczej dawce doustnej 300 mg zalecanej w leczeniu ze wskazań onkologicznych spowodowało nieznaczne pogorszenie biodostępności alpelisybu i zmniejszenie całkowitej ekspozycji na alpelisyb. W obecności niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu (ang. *low-fat low-calorie*, LFLC) nastąpiło zmniejszenie wartości AUC_{inf} średnio o 21% i wartości C_{max} o 36% w przypadku podania ranitydyny. Bez pokarmu efekt ten był bardziej wyraźny - w przypadku podania ranitydyny wartość AUC_{inf} zmniejszyła się o 30%, a wartość C_{max} o 51% w porównaniu z wartością na czczo, gdy nie podano jednocześnie ranitydyny. W analizie populacyjnej PK wykazano brak istotnego wpływu podawanych jednocześnie leków zobojętniających (w tym inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H₂ i leków zobojętniających kwas solny w żołądku) na farmakokinetykę alpelisybu. Dlatego alpelisyb może być podawany jednocześnie z lekami zobojętniającymi, o ile alpelisyb będzie przyjmowany bezpośrednio po posiłku (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Podawanie 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) przez 7 dni, a następnie jednoczesne podawanie z pojedynczą doustną dawką 300 mg alpelisybu w dniu 8., prowadziło do zmniejszenia C_{max} alpelisybu o 38% i AUC o 57% u zdrowych osób dorosłych (N=25). Jednoczesne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 15 dni z alpelisybem w dawce 300 mg raz na dobę począwszy od dnia 8. do dnia 15. zmniejszyło C_{max} alpelisybu w stanie stacjonarnym o 59% i AUC o 74%.

Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A4 zmniejsza AUC alpelisybu, co może zmniejszać skuteczność alpelisybu. Należy unikać jednoczesnego podawania alpelisybu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. apalutamid, karbamazepina, enzalutamid, mitotan, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) i należy rozważyć jednoczesne podawanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie indukuje lub indukuje w niewielkim stopniu CYP3A4.

Produkty lecznicze, których stężenie osoczowe może zostać zmienione przez alpelisyb

Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Modyfikacja dawki nie jest konieczna w przypadku podawania alpelisybu jednocześnie z substratami CYP3A4 (np. z ewerolimusem, midazolamem), substratami CYP2C8 (np. z repaglinidem), substratami CYP2C9 (np. z warfaryną) lub substratami CYP2C19 (np. z omeprazolem). W przypadku substratów CYP2B6 (np. bupropionu) nie zaobserwowano istotnych zmian w ekspozycji podczas jednoczesnego podawania z alpelisybem, jednak wyniki należy rozpatrywać ostrożnie ze względu na ograniczone dane (patrz punkt 5.2).

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ewerolimusem będącym wrażliwym substratem CYP3A4, potwierdzono brak istotnych klinicznie interakcji PK (zmniejszenie wartości AUC o 11,2%) pomiędzy alpelisybem a substratami CYP3A4. Nie wykazano zmiany ekspozycji na ewerolimus w przypadku podawania alpelisybu w dawkach mieszczących się w przedziale od 250 do 300 mg.

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z alpelisybem zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla AUC_{inf} i C_{max} w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny, co wskazuje, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

Substancje będące substratami transporterów

Badania *in vitro* wskazywały, że alpelisyb (i [lub] jego metabolit BZG791) ma potencjał do hamowania aktywności transporterów leków OAT3 oraz BCRP i P-gp w jelitach. Należy zachować ostrożność stosując alpelisyb w skojarzeniu z wrażliwymi substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ alpelisyb może zwiększać ekspozycję ustrojową na te substraty.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących oceny możliwych interakcji między alpelisybem a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych zdrowych ochotników i pacjentów onkologicznych (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Ponieważ obecnie nie wiadomo czy alpelisyb może osłabiać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji.

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, mogą być w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Vioice i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania alpelisybu u kobiet w ciąży. Jednak mechanizm działania alpelisybu wskazuje na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Vioice nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania alpelisybu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vioice u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę należy sprawdzić, czy nie są w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alpelisyb przenika do mleka ludzkiego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią zalecane jest powstrzymanie się kobiety od karmienia piersią w czasie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Vioice.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu alpelisybu na płodność. Na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i badań płodności u zwierząt uznano, że alpelisyb może zmniejszyć płodność u zdolnych do rozrodu osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vijoice wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie uczucia zmęczenia i nieostrego widzenia. Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub nieostrego widzenia w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych pacjentów włączonych do retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej najczęstszymi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były: hiperglikemia (27,8%), biegunka (27,8%), ból głowy (22,2%), zapalenie jamy ustnej (16,7%), łysienie (16,7%), zapalenie skóry (16,7%), suchość skóry (16,7%) i nudności (11,1%). Działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. były: zmniejszone stężenie fosforanów (11,1%), odwodnienie (5,6%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (5,6%) i zwiększone stężenie glukozy (5,6%). Ciężkie działania niepożądane (we wszystkich stopniach nasilenia) obejmowały odwodnienie (5,6%) i hiperglikemię (5,6%). Działanie niepożądane łysienie (we wszystkich stopniach nasilenia) spowodowało zmniejszenie dawki (5,6%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (5,6%), nudności (5,6%), suchość błon śluzowych (5,6%) i ból głowy (5,6%).

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej najczęstszymi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) było zapalenie jamy ustnej (23,1%) i biegunka (12,8%). Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3.-4. Ciężkimi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (2,6%) i odwodnienie (2,6%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (2,6%) i odwodnienie (2,6%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy (we wszystkich stopniach nasilenia) były: ból brzucha (33,7%), ból głowy (30,3%), biegunka (28,1%) i wymioty (24,7%). Działania niepożądane stopnia 3.-4. obejmowały zwiększoną aktywność lipazy (3,4%), zmniejszone łąknienie (1,1%) oraz biegunkę (1,1%). Ciężkimi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były: biegunka (1,1%), ból głowy (1,1%) i wysypka (1,1%). Przerwanie podawania leku z powodu działań niepożądanych miało miejsce u 9,0% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwania podawania leku były: wymioty (2,2%), wysypka (2,2%) i biegunka (2,2%). Działania niepożądane prowadzące do definitywnego zakończenia przyjmowania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) to: łysienie (2,2%) i zmniejszone łąknienie (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zestawienie działań niepożądanych opiera się na danych pochodzących z retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej 18 dorosłych pacjentów i 39 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy byli leczeni alpelisybem w programie „*compassionate use*”, rozpoczynając leczenie od dawki początkowej wynoszącej 250 mg u pacjentów dorosłych i 50 mg u dzieci i młodzieży. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 42 miesiące (zakres: 3,4 do 74,8 miesiąca). Zestawienie działań niepożądanych opiera się również na danych z interwencyjnego badania klinicznego II fazy prowadzonego z udziałem 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w tym 82 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat i 7 pacjentów w wieku 2 do < 6 lat), leczonych alpelisybem w dawce początkowej wynoszącej 50 mg, a mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła około 30 miesięcy. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego podano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Vioice

Działania niepożądane	Dane zbiorcze z retrospektywnego okresu badań EPIK-P1 i EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Kategoria największej częstości u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży
	Dorośli pacjenci N = 18	Pacjenci z populacji dzieci i młodzieży N = 39	Pacjenci z populacji dzieci i młodzieży N = 89	
	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
Nadwrażliwość [#]	-	-	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hiperglikemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Bardzo często
Odwodnienie	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Bardzo często
Wymioty	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Bardzo często
Nudności	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Bardzo często
Ból brzucha	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka ³	-	-	10 (11,2)	Bardzo często
Zapalenie skóry ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Bardzo często
Suchość skóry	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Bardzo często
Łysienie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Bardzo często
Trądzik ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Często
Świąd	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Suchość błon śluzowych ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Często

Badania diagnostyczne⁷				
Zmniejszone stężenie fosforanów we krwi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Bardzo często
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Bardzo często
Zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Bardzo często
Zwiększone stężenie glukozy	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Bardzo często
Zwiększona aktywność lipazy ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Bardzo często

Ocena stopnia nasilenia według CTCAE w wersji 4.03.

¹ Dane z badania EPIK-P2 odnoszą się do okresu leczenia alpelisybem obejmującym pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę alpelisybu, w tym pacjentów, którzy zmienili leczenie z placebo na alpelisyb po 16-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo.

² Hiperglikemia: w tym hiperglikemia, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej i zwiększone stężenie glukozy we krwi.

³ Wysypka: w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista i wysypka grudkowa. Wysypkę zgłoszono u 13,8% dorosłych pacjentów leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg w badaniu EPIK-P2.

⁴ Zapalenie skóry: w tym zapalenie skóry, wysypka polekowa i wyprysk.

⁵ Trądzik: w tym trądzik i trądzikopodobne zapalenie skóry.

⁶ Suchość błon śluzowych: w tym suchość jamy ustnej oraz suchość pochwy i sromu.

⁷ Częstości występowania dotyczące terminów laboratoryjnych odnoszą się do odsetka pacjentów, u których dane oznaczenie miało wartość najgorszą od czasu rozpoczęcia leczenia.

⁸ W tym parametrze posłużono się skorygowanymi wartościami stężenia wapnia.

⁹ Ocena stopnia nasilenia według CTCAE nie jest dostępna.

¹⁰ Zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 23,8% dorosłych pacjentów leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg w badaniu EPIK-P2.

* Czterdziestu pacjentów w badaniu EPIK-P3 kontynuowało leczenie alpelisybem w prospektywnym okresie badania. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa z 3-letniej analizy prospektywnego okresu badania EPIK-P3, o medianie czasu trwania dodatkowej ekspozycji wynoszącej 39,1 miesiąca (zakres: 17-42 miesięcy) nie wykazały dodatkowych działań niepożądanych lub klinicznie istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych.

Uwzględniono działania niepożądane zgłaszane poza populacją do oceny bezpieczeństwa w badaniach EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie badania EPIK-P2 zgodnie z wytycznymi z 2009 r. dotyczącymi ChPL, punkt 4.8 *Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych*.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane na układ pokarmowy

U pacjentów włączonych do retrospektywnych badań przeglądu dokumentacji medycznej, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie biegunki (10/57), mediana czasu do wystąpienia biegunki w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 61,3 tygodnia (zakres: 3,3 do 123,1 tygodnia) i 12,4 tygodnia (zakres: 2,4 do 133,4 tygodnia) odpowiednio u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. Biegunkę stopnia 2. (maksymalny stopień nasilenia) zgłoszono u 2,6% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze zostały zastosowane u 11,1% dorosłych pacjentów w ramach leczenia objawów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie biegunki (25/89), mediana czasu do wystąpienia biegunki dowolnego stopnia nasilenia wyniosła 14,1 tygodnia (zakres: 0,1 do 71,1 tygodnia). Biegunkę stopnia 2. i stopnia 3. zgłoszono odpowiednio u 3,4% i 1,1% pacjentów. Maksymalnym stopniem nasilenia był stopień 3. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze zostały zastosowane u 13,5% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w ramach leczenia objawów (patrz punkt 4.2).

Łysienie

U dorosłych pacjentów włączonych do retrospektywnych badań przeglądu dokumentacji medycznej, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie łysienia (3/18), mediana czasu do wystąpienia łysienia w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 31,6 tygodnia (zakres: 13,0 do 34,0 tygodnia). U dorosłych pacjentów włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg, łysienie zgłoszono u 36,3% pacjentów.

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie łysienia (11/89), mediana czasu do wystąpienia łysienia w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 40,4 tygodnia (zakres: 3,6 do 110,6 tygodnia).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Działania niepożądane związane z przedawkowaniem u pacjentów z chorobami onkologicznymi były zgodne z profilem bezpieczeństwa alpelisybu to: hiperglikemia, nudności, osłabienie psychofizyczne (astenia) oraz wysypka.

Postępowanie

We wszystkich przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować ogólne leczenie objawowe i środki wspomagające. Nie jest znane antidotum dla produktu leczniczego Vijoice.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, inhibitory kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), kod ATC: L01EM03

Mechanizm działania

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K α) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. *gain-of-function*, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K α i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach *in vitro* i *in vivo*.

Odkryto, że somatyczne mutacje aktywujące w PIK3CA, prowadzące do wystąpienia genotypu mozaikowego, wywołują spektrum przerostu i wady rozwojowe obejmujące szeroką grupę klinicznie rozpoznawalnych zaburzeń znanych pod nazwą PROS.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

EPIK-P1

Produkt leczniczy Vijoice oceniono w retrospektywnym badaniu polegającym na ocenie dokumentacji medycznej 57 pacjentów z PROS w wieku 2 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Vijoice w ramach programu „*compassionate use*”. U pacjentów kwalifikujących się do badania występowały kliniczne objawy PROS ocenione przez lekarza jako ciężkie lub zagrażające życiu i wymagające leczenia. U pacjentów tych stwierdzono także dowody na występowanie mutacji w genie PIK3CA.

Do badania EPIK-P1 włączono 18 dorosłych pacjentów, u których zalecana dawka produktu leczniczego Vioice wyniosła 250 mg. Badaniem objęto także 39 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku 2 do < 18 lat), z których 35 otrzymywało zalecaną dawkę początkową produktu leczniczego Vioice wynoszącą 50 mg. Dwadzieścia pięć procent (25,6%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagało co najmniej jednego zwiększenia dawki produktu leczniczego Vioice podczas badania.

W chwili włączenia mediana wieku pacjentów wyniosła 14 lat (zakres: 2 do 50 lat). 19,3% pacjentów było w wieku od 2 do < 6 lat, 21,1% było w wieku od 6 do < 12 lat, 28,1% było w wieku od 12 do < 18 lat, a 31,6% było w wieku $\geq$ 18 lat; 57,9% stanowiły kobiety. Wśród pacjentów włączonych do badania u 93,0% występował wrodzony przerost, u 7,0% początek przerostu miał miejsce we wczesnym dzieciństwie. U pacjentów występowały niejednorodne postaci PROS, w tym wrodzony przerost tkanki tłuszczowej, malformacje naczyniowe, znamiona naskórkowe oraz skolioza/anomalie szkieletowe/rdzeniowe (ang. *congenital, lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome*, CLOVES; 73,7%), makrocefalia-malformacje kapilarne-polimikrogyria (ang. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria*, MCAP; 14,0%), zespół Klippela i Trénaunaya (ang. *Klippel-Trenaunay syndrome*, KTS; 8,8%), naciekająca lipomatoza twarzy (ang. *facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), zespół makrocefalia-malformacje kapilarne (ang. *megalencephaly-capillary malformation*, MCM; 1,8%) i inne (3,5%). U siedmiu procent (7,0%) pacjentów stwierdzono współwystępowanie CLOVES i MCAP.

Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Vioice wyniosła 18,1 miesiąca (zakres: 3,4 do 49,9 miesiąca) u wszystkich pacjentów, 19,2 miesiąca (zakres: 8 do 49,9 miesiąca) u dorosłych pacjentów i 18 miesięcy (zakres: 3,4 do 41,8 miesiąca) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Siedemdziesiąt dziewięć procent (78,9%) wszystkich pacjentów, 83,3% dorosłych pacjentów i 76,9% dzieci i młodzieży otrzymywało produkt leczniczy Vioice przez ponad 12 miesięcy.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był odsetek pacjentów z odpowiedzią radiologiczną po 24 tygodniach, ustalaną w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną (ang. *independent central radiology review*, ICRR) i definiowaną jako zmniejszenie o $\geq$ 20% sumy objętości mierzalnych zmian docelowych (1 do 3 zmian) względem wartości wyjściowej, o ile żadna z pojedynczych zmian docelowych nie zwiększyła się o $\geq$ 20% względem wartości wyjściowej i nie doszło do progresji zmian innych niż docelowe, ani wystąpienia nowych zmian.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Wyniki dotyczące skuteczności u dorosłych, dzieci i młodzieży oraz wszystkich pacjentów przedstawiono w Tabeli 9. Analizę pierwotną przeprowadzono na podgrupie populacji poddanej badaniu skuteczności (N=37), obejmującej 32 pacjentów bez brakującej odpowiedzi po 24. tygodniu (analiza z kompletnymi danymi).

Tabela 9 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności w badaniu EPIK-P1

Parametry skuteczności	Dorośli pacjenci	Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży	Wszyscy pacjenci
Analiza pierwotna^{1,2}			
Pacjenci z odpowiedzią po 24 tygodniach, % (n/N) ³ 95% CI	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana w miesiącach (zakres)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% $\geq$ 6 miesięcy	40	71	58
% $\geq$ 12 miesięcy	20	71	50
NR: Nie osiągnięto +: obserwacja ucięta ¹ W punkcie początkowym 81% pacjentów miało 1 zmianę docelową, 16% miało 2 zmiany docelowe, a 3% miało 3 zmiany docelowe. ² Według ICRR.			

Dwóch pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagało leczenia chirurgicznego z powodu klinicznej progresji choroby (niepotwierdzonej radiologicznie) po 24 tygodniu. U żadnego pacjenta nie wystąpiła nowa zmiana podczas otrzymywania produktu leczniczego Vijoice podczas badania. W chwili zakończenia badania 91,2% wszystkich pacjentów (88,9% dorosłych pacjentów i 92,3% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) wciąż otrzymywało produkt leczniczy Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 to wieloośrodkowe, otwarte badanie interwencyjne II fazy (poprzedzone retrospektywnym okresem nieinterwencyjnym) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami PROS, którzy byli leczeni produktem leczniczym Vijoice w ramach programu „*compassionate use*”, uczestniczyli w badaniu EPIK-P1 i kontynuowali otrzymywanie leczenia alpelisybem po zakończeniu badania EPIK-P1. Było to przede wszystkim badanie dotyczące bezpieczeństwa, w którym niektóre wyniki dotyczące skuteczności uwzględniono jako drugorzędowe punkty końcowe. Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Vijoice wyniosła 6,7 roku (zakres: od 0,4 do 9,5 roku).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vijoice w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu PROS, zgodnie z planem badań pediatrycznych (ang. *Paediatric Investigation Plan*, PIP) P/0412/2022, w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę alpelisybu w postaci tabletek powlekanych analizowano u pacjentów z PROS w wieku 2 lat i starszych, stosujących doustny schemat dawkowania z zakresu dawek od 50 mg do 250 mg na dobę po spożyciu posiłku.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu alpelisybu z pokarmem mediana czasu upływającego do chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wyniosła 3,0 godziny. Pokarm ma wpływ na wchłanianie alpelisybu po podaniu dużych dawek, a produkt leczniczy Vijoice powinien być przyjmowany bezpośrednio po spożyciu pokarmu, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia (patrz punkt 4.2 i 6.6).

Względna dostępność biologiczna

Nie wykazano, by rozkruszona tabletką powlekana podana w postaci zawiesiny doustnej w wodzie była biorównoważna z nierozkruszoną tabletką powlekaną. Jednak w porównawczym badaniu względnej dostępności biologicznej po podaniu dawki 300 mg zalecanej we wskazaniach onkologicznych, zawiesina uzyskana po rozkruszeniu tabletki skutkowała podobną ekspozycją jak nierozkruszone tabletki (stosunek wartości C_{max} 1,00; stosunek wartości AUC 0,96), wskazując na brak klinicznie znaczących różnic w ekspozycji.

Alpelisyb w postaci tabletek powlekanych 50 mg jest biorównoważny z alpelisybem 50 mg w postaci granulatu po spożyciu niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu, wskazując na brak klinicznie istotnych różnic w szybkości i zakresie wchłaniania alpelisybu z tych dwóch postaci farmaceutycznych, gdy są one podawane z pokarmem.

Wpływ pokarmu

Pokarm wpływa na wchłanianie alpelisybu podawanego w dużych dawkach. U zdrowych dorosłych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki alpelisybu 300 mg zalecanej we wskazaniach onkologicznych spożycie wysokokalorycznego posiłku bogatego w tłuszcze spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 73%, a wartości C_{max} o 84%, natomiast spożycie niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 77%, a wartości C_{max} o 145% w porównaniu ze stanem na czczo. Możliwą przyczyną wpływu pokarmu na wchłanianie jest zwiększenie rozpuszczalności w przewodzie pokarmowym przez żółć wydzielaną w odpowiedzi na spożycie pokarmu, niezależnie od zawartości tłuszczu i kaloryczności posiłku.

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na farmakokinetykę alpelisybu po pojedynczym podaniu doustnej dawki 50 mg alpelisybu w postaci granulatu z niskokalorycznym posiłkiem o obniżonej zawartości tłuszczu w porównaniu ze stanem na czczo (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vijoice 50 mg granulatu w saszetce).

Dystrybucja

Alpelisyb w stopniu umiarkowanym wiąże się z białkami, przy czym wolna frakcja stanowi 10,8% niezależnie od stężenia. Alpelisyb rozkłada się równo między krwinki czerwone a osocze, przy czym średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi *in vivo* 1,03. Alpelisyb jest substratem ludzkich transporterów usuwających (ang. *efflux transporters*), dlatego należy spodziewać się, że nie przechodzi przez barierę krew-mózg. na podstawie modelowania populacyjnego PK oszacowano, że objętość dystrybucji alpelisybu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym (V_{ss}/F) wynosi około 136 litrów u referencyjnego pacjenta z PROS (płeć żeńska, prawidłowa czynność nerek, 61 kg).

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że główny szlak metaboliczny polega na powstawaniu metabolitu BZG791 w wyniku chemicznej i enzymatycznej hydrolizy amidowej, a następnie hydroksylacji z udziałem CYP3A4. Alpelisyb jest hydrolizowany w ustroju w drodze rozkładu chemicznego i rozkładu enzymatycznego przez wykazujące wszędzie ekspresję wysokowydajne enzymy (esterazy, amidazy, cholinoesterazy) występujące nie tylko w wątrobie. Metabolity powstające przy udziale CYP3A4 i glukuronidy stanowią ~15% podanej dawki; metabolit BZG791 stanowi ~40-45% dawki. Reszta dawki alpelisybu, która została wykryta jako postać niezmienniona alpelisybu w moczu i kale, była wydalana jako alpelisyb lub nie została wchłonięta.

Eliminacja

Na podstawie modelowania populacyjnego PK oszacowano, że okres półtrwania alpelisybu wynosi 7,7 godziny dla referencyjnego pacjenta z PROS (płeć żeńska, prawidłowa czynność nerek, 61 kg).

W badaniu masy u ludzi po podaniu doustnym alpelisyb i jego metabolity wykryto głównie w kale (81,0%), jako alpelisyb lub zmetabolizowane do BZG791. Wydalanie z moczem ma mniejsze znaczenie (13,5%), a alpelisyb wydany jest w postaci niezmiennionej (2%). Po podaniu doustnym [^{14}C]-alpelisybu w dawce pojedynczej, 94,5% całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano w ciągu 8 dni.

Liniowość lub nielineowość

Wykazano, że po spożyciu posiłku farmakokinetyka ma charakter liniowy w odniesieniu do dawki i czasu w przedziale dawek od 30 do 450 mg. Po podaniu wielokrotnym ekspozycja na alpelisyb (AUC) w stanie stacjonarnym jest tylko nieznacznie większa niż po podaniu w dawce pojedynczej, przy czym średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,3 do 1,5 w przypadku schematu dawkowania raz na dobę.

Interakcje metaboliczne

Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

W badaniu interakcji międzylekowych, jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek alpelisybu 300 mg z pojedynczą dawką wrażliwych substratów CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion) podawane w postaci zmieszanej, wykazały brak klinicznie istotnej interakcji PK. Dane dotyczące substratu CYP2B6 (bupropion) należy interpretować ostrożnie ze względu na małą wielkość próbki.

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z wielokrotnymi dawkami 300 mg alpelisybu w stanie stacjonarnym zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla AUC_{inf} i C_{max} w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny. Oznacza to, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

W badaniu interakcji międzylekowych z wrażliwym substratem CYP3A4 i P-gp, ewerolimusem, u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, AUC spadło o 11,2%. Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie znaczącej zmiany na skutek interakcji międzylekowych z substratami CYP3A4.

Induktory CYP3A4

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, potwierdzono, że istnieje klinicznie istotna interakcja PK między alpelisybem a silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Interakcje oparte na transporterach

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć hamowania przez alpelisyb [i (lub) jego metabolit BZG791] nerkowego transportera anionów organicznych OAT3 u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* alpelisyb wywiera jedynie słabe działanie hamujące wobec wykazujących wszędzie ekspresję transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transporterów substancji rozpuszczonych u wejścia do wątroby (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Stężenie ogólnoustrojowe frakcji niezwiązanej w stanie stacjonarnym (lub stężenie u wejścia do wątroby), zarówno w przypadku dawki terapeutycznej, jak i maksymalnej dawki tolerowanej, jest istotnie niższe od ustalonej eksperymentalnie stałej inhibicji dla frakcji niezwiązanej lub IC_{50} , dlatego zahamowanie nie przekłada się na istotność kliniczną. Ze względu na duże stężenia alpelisybu w świetle jelita nie można całkowicie wykluczyć wpływu na P-gp i BCRP w jelicie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku i płci

Analizy populacyjne PK oparte na danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz od dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z PROS wskazywały brak przewidywanego wpływu wieku i płci na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb wymagającego modyfikacji dawki.

Wpływ masy ciała

Analizy populacyjne PK oparte na danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz od dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z PROS wskazują, że pozorny klirens i objętość dystrybucji alpelisybu zwiększają się wraz z masą ciała. W związku z tym mniejsza masa ciała wiąże się z większą ekspozycją ustrojową, podczas gdy większa masa ciała wiąże się z mniejszą ekspozycją przy tej samej dawce. Na podstawie dostępnych danych uważa się, że skala tego zjawiska nie jest klinicznie istotna i nie jest wymagane dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z PROS.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Dane PK w stanie stacjonarnym uzyskane od pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z PROS wskazują na wyraźny wpływ masy ciała na ekspozycję na alpelisyb. U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat leczonych alpelisybem w dawce 50 mg raz na dobę średnia AUC_{24h} w stanie stacjonarnym zmniejszyła się z około 7 250 ng·h/ml u pacjentów o masie ciała < 30 kg do 2 540 ng·h/ml u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ spadek), podczas gdy średnia wartość $C_{max,ss}$ zmniejszyła się z około 747 ng/ml do 300 ng/ml ($\approx 60\%$ spadek).

Farmakokinetyka alpelisybu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat nie została ustalona.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej PK u pacjentów z nowotworem złośliwym i u pacjentów z PROS, obejmującej 174 pacjentów z nowotworem złośliwym w wieku 65 lat lub starszych, w wieku maksymalnie 87 lat, nie przewiduje się, by wiek wpływał w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb. Brak dostępnych danych PK dotyczących pacjentów w podeszłym wieku z PROS.

Rasa/pochodzenie etniczne

Dane z analizy farmakokinetiki populacyjnej pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 542 pacjentów rasy białej, 107 Azjatów, 12 pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów, 21 pacjentów innej rasy i 15 pacjentów nieznanej rasy wskazują, że rasa nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb.

Dane z analizy farmakokinetiki populacyjnej pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 105 pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego, 523 pacjentów niebędących pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego i 69 pacjentów o nieznanym pochodzeniu etnicznym wskazują, że pochodzenie etniczne nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie PK u dorosłych uczestników z prawidłową czynnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby wskazało, że umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby nie mają klinicznie znaczącego wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2). U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna ekspozycja na alpelisyb była porównywalna z wartością uzyskaną u zdrowych uczestników (C_{max} GMR [stosunek średnich geometrycznych, ang. *geometric mean ratio*]=1,00, a całkowita ekspozycja na alpelisyb była w przybliżeniu 26% większa (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Zaburzenia czynności nerek

Dane z analizy populacyjnej PK pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 433 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} od 60 do < 90 ml/min) i 66 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) wskazują, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb, który wymagałby dostosowania dawki. Dane PK dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu wielokrotnym

Większość obserwowanych działań alpelisybu miała związek z jego aktywnością farmakologiczną jako swoistego wobec p110 α inhibitora szlaku PI3K, na przykład wpływ na homeostazę glukozy powodujący wystąpienie hiperglikemii oraz ryzyko wzrostu ciśnienia krwi. Głównymi narządami, których dotyczyły zdarzenia niepożądane, były: szpik kostny, tkanka limfatyczna, trzustka oraz niektóre narządy rozrodcze u obu płci. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, trwających 4 lub 13 tygodni, które zaczęto prowadzić na 8- do 10-tygodniowych szczurach, działania zwyródnieniowe obserwowano w odniesieniu do siekaczy i chrząstek wzrostowych kości. Przy poziomie dawki niepowodującej dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) w 4-tygodniowych badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych poziom ekspozycji był odpowiednio 1,3 i 2,5 razy większy od szacunkowej ekspozycji (AUC) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży po podaniu zalecanej dawki 250 i 50 mg na dobę. W 13-tygodniowych badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych poziom ekspozycji był odpowiednio 0,2 i 0,3 razy większy od szacunkowej ekspozycji (AUC) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży po podaniu zalecanej dawki 250 i 50 mg na dobę. Działania na szpik kostny, chrząstki wzrostowe kości, siekacze i tkankę limfatyczną były na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Wpływ na trzustkę i narządy rozrodcze nie był w pełni odwracalny, ale wykazano tendencję do odwracalności zmian. W eksploracyjnych badaniach na szczurach wykryto dowody na zmiany zapalne skóry. W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zdarzenia niepożądane po podaniu klinicznie istotnych dawek w oparciu o AUC.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego

Wykazano zahamowanie czynności kanałów hERG *in vitro* ($IC_{50} = 9,4 \mu M$, odpowiadające w przybliżeniu 4,2 $\mu g/ml$ wolnego leku) przy stężeniach odpowiednio ~21-krotnie i ~31-krotnie większych niż szacowane maksymalne stężenie niezwiązanego alpelisybu w osoczu u ludzi po podaniu maksymalnej dawki alpelisybu zalecanej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży wynoszącej 250 mg na dobę (dorośli) lub 50 mg na dobę (wiek 2 do 5 lat). Nie obserwowano istotnego działania elektrofizjologicznego u psów.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Alpelisyb nie był rakotwórczy w 2-letnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach przy codziennym podawaniu doustnym przez zgłębnik w dawkach do 4 mg/kg (około 0,3-krotność ekspozycji klinicznej u pacjentów po podaniu największej zalecanej dawki 250 mg na dobę w oparciu o AUC).

Wyniki standardowych badań genotoksyczności z alpelisybem przeprowadzonych w warunkach *in vitro* były ujemne. Alpelisyb nie miał działania genotoksycznego w badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki leku przeprowadzonym na szczurach, którego integralną częścią była analiza mikrojądrowa, przy poziomie ekspozycji na alpelisyb stanowiącym około 2,6-krotność i 5,0-krotność szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki alpelisybu wynoszącej odpowiednio 250 mg lub 50 mg na dobę.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano, że podanie doustne alpelisybu w okresie organogenezy miało toksyczny wpływ na zarodek i płód oraz działanie teratogenne. U szczurów i królików w wyniku prenatalnej ekspozycji na alpelisyb obserwowano zwiększenie częstości występowania obumarcia zarodków przed i po zagnieżdżeniu, zmniejszenia masy ciała płodów oraz nieprawidłowych zmian płodów (powiększenie komory mózgu, zmniejszone kostnienie i wady wrodzone kośćca), przy ekspozycji na poziomie niższym niż przeciętna ekspozycja przewidywana u dorosłych pacjentów leczonych dawką alpelisybu 250 mg na dobę, wskazując na ich potencjalne znaczenie kliniczne.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano zdarzenia niepożądane w narządach rozrodczych, takie jak zanik pochwy lub macicy i wahania cyklu rujowego u szczurów, zmniejszona masa gruczołu krokowego i jąder u szczurów i psów oraz zanik gruczołu krokowego u psów przy klinicznie istotnych dawkach ustalonych w oparciu o wartość AUC.

W badaniach płodności przeprowadzonych na samcach i samicach szczura obserwowano podobne działania na płodność. U samic przy poziomie ekspozycji (AUC) stanowiącym około dwukrotność zalecanej dawki 250 mg na dobę u osób dorosłych obserwowano zwiększoną liczbę przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków, która skutkowałą zmniejszeniem liczby miejsc implantacji i żywych zarodków. U samców ekspozycja równoważna szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki 250 mg na dobę u pacjentów dorosłych nie miała wpływu na płodność i zdolności rozrodcze, w tym liczbę plemników i ich ruchliwość. Jednak przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej lub mniejszej niż ekspozycja po podaniu zalecanej dawki 250 mg na dobę u osób dorosłych, masa gruczołów dodatkowych (pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy) była zmniejszona, a w badaniu mikroskopowym korelowała z atrofią i (lub) zmniejszonym wydzielaniem, odpowiednio, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych.

Fototoksyczność

W teście fototoksyczności *in vitro* przeprowadzonym w linii komórkowej fibroblastów mysich Balb/c 3T3 nie stwierdzono znaczącego potencjału fototoksycznego alpelisybu.

Badania na młodych zwierzętach

W 9-tygodniowym badaniu toksyczności u młodych szczurów, które zaczęto prowadzić na 7-dniowych zwierzętach, wartość NOAEL wynosząca 6 mg/kg mc. na dobę odpowiadała mniejszym poziomom ekspozycji (AUC) niż u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przy zalecanej dawce 50 mg na dobę. Przy dawce 20 mg/kg mc. na dobę (od 2,2 do 4,2 razy większej niż szacowana ekspozycja [AUC] u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przy zalecanej dawce 50 mg na dobę), zaobserwowano niepożądane i nieodwracalne skutki dla nerek, obejmujące minimalne do umiarkowanego zwiększone odkładanie macierzy pozakomórkowej w małych naczyniach oraz minimalną do umiarkowanej degenerację/regenerację kanalików w brodawkach nerkowych i rdzeniu nerkowym. Pod koniec okresu rekonwalescencji zaobserwowano minimalnie większe stężenia azotu mocznikowego. Na podstawie międzygatunkowego porównania rozwoju nerek w okresie po urodzeniu nie przewiduje się, aby działania te były klinicznie istotne dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Ponadto przy dawce wynoszącej 20 mg/kg mc. na dobę zaobserwowano mniejszą masę ciała, zmniejszony przyrost masy ciała, opóźnione dojrzewanie płciowe u samców oraz skrócenie kości udowej. Nie zgłoszono żadnych zmian histopatologicznych w kościach (w tym w płycie wzrostowej).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Mannitol (E421)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza (E464)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172), dotyczy tylko mocy 50 mg i 200 mg
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/aluminium (polichloroku winylu/polichlorotrifluoroetyleny/aluminium) w postaci blistra zgrzanego z pudełkiem tekturowym, zawierający 14 tabletek powlekanych.

Vijoice 50 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 28 tabletek powlekanych.

Vijoice 125 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 28 tabletek powlekanych.

Vijoice 50 mg i 200 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 56 tabletek powlekanych (28 po 50 mg i 28 po 200 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego Vioice w postaci zawiesiny doustnej

Pacjentom, którzy nie są w stanie połknąć tabletek produkt leczniczy Vioice można podawać w postaci zawiesiny doustnej przyjmowanej z pokarmem (patrz punkt 4.2):

- Wrzucić tabletkę (tabletki) Vioice do szklanki zawierającej 50 do 150 ml wody i odstawić na około 5 minut przed rozkruszeniem. Do przygotowania zawiesiny używać wyłącznie wody.
- Rozkruszyć tabletkę (tabletki) łyżką, a następnie wymieszać do uzyskania zawiesiny doustnej.
- Podać zawiesinę doustną bezpośrednio po przygotowaniu.
- Po podaniu zawiesiny doustnej do tej samej szklanki wlać około 20 do 50 ml wody. Zamieszać tą samą łyżką, aby uzyskać zawiesinę z pozostających w szklance cząstek tabletki, a następnie podać pacjentowi całą zawartość szklanki. Powtórzyć ten etap, jeśli w szklance nadal znajdują się cząstki tabletki.
- Wyrzucić zawiesinę doustną, jeśli nie zostanie podana w ciągu 60 minut od przygotowania.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego Vioice przez zgłębnik do karmienia

Pacjentom, którzy nie są w stanie połknąć tabletek produkt leczniczy Vioice można podawać przez zgłębnik do karmienia. Tabletki powlekane Vioice należy przygotować w postaci zawiesiny i podawać przez silikonowy lub poliuretanowy zgłębnik nosowo-żołądkowy (oszacowana maksymalna długość zgłębnika: 160 cm) o średnicy 5-12 Fr lub przez silikonowy zgłębnik żołądkowy (oszacowana maksymalna długość zgłębnika: 3,5 cm) o średnicy 12-24 Fr (patrz punkt 4.2).

Tabletki Vioice należy przygotować w postaci zawiesiny w następujący sposób:

- Wrzucić tabletkę (tabletki) Vioice do szklanki zawierającej około 40 ml wody i odstawić na około 5 minut przed rozkruszeniem. Do przygotowania zawiesiny używać wyłącznie wody.
- Rozkruszyć tabletkę (tabletki) łyżką, a następnie wymieszać do uzyskania zawiesiny.
- Bezpośrednio po przygotowaniu pobrać zawiesinę ze szklanki do strzykawki i podać przez zgłębnik do karmienia.
- Po podaniu zawiesiny przez zgłębnik, do tej samej szklanki wlać około 40 ml wody. Zamieszać tą samą łyżką, aby uzyskać zawiesinę z pozostających w szklance cząstek tabletki. Pobrać zawartość szklanki do tej samej strzykawki, a następnie podać pacjentowi przez zgłębnik do karmienia. Powtórzyć ten etap, jeśli w szklance nadal znajdują się cząstki tabletki.
- Wyrzucić zawiesinę doustną, jeśli nie zostanie podana w ciągu 60 minut od przygotowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 50 mg alpelisybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w saszetce (granulat).

Biała do niemal białej, syпка mieszanina proszku i granulatu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vijoice jest wskazany w leczeniu osób dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z ciężkimi lub zagrażającymi życiu objawami spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS) wymagających leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Vijoice powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w postępowaniu z PROS.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów to 250 mg, przyjmowana raz na dobę. Leczenie należy zakończyć w przypadku postępu choroby, nasilenia objawów związanych z PROS lub wystąpienia nieakceptowalnych toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do < 18 lat)

Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży to 50 mg, przyjmowana raz na dobę. Leczenie należy zakończyć w przypadku postępu choroby, nasilenia objawów związanych z PROS lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zgodnie z oceną lekarza.

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 6 lat, po 24 tygodniach leczenia w dawce 50 mg raz na dobę należy rozważyć zwiększenie dawki do 125 mg raz na dobę w celu optymalizacji odpowiedzi (klinicznej/radiologicznej). Gdy pacjent osiągnie wiek 18 lat należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki do 250 mg. Zalecane zwiększenie dawki w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Zalecane poziomy dawek w grupie dzieci i młodzieży (od 2 do < 18 lat)

Wiek pacjenta (lata)	Dawka początkowa	Zwiększenie dawki
2 do < 6	50 mg raz na dobę	Nie dotyczy
6 do < 18	50 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę

Granulat 50 mg w saszetce należy stosować wyłącznie w celu uzyskania dawki 50 mg. U dorosłych pacjentów granulat 50 mg w saszetce należy stosować wyłącznie w przypadku zmniejszenia dawki (patrz Tabela 2). Nie należy łączyć wielu saszetek z 50 mg granulatu w celu uzyskania dawki 125 mg, 200 mg lub 250 mg.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki można ją przyjąć niezwłocznie po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Wymioty

Jeśli po przyjęciu dawki pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacja dawki

W przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych produktu (ang. *adverse drug reaction*, ADR) może być wymagane przerwanie podawania leku na pewien czas, zmniejszenie dawki i (lub) zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vioice.

Zalecane zmniejszenie dawki produktu leczniczego Vioice z powodu wystąpienia działań niepożądanych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki produktu leczniczego Vioice z powodu ADR u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Działanie	Dawka produktu leczniczego Vioice przed zmniejszeniem	Zmniejszona dawka produktu leczniczego Vioice
Dorośli pacjenci		
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	125 mg raz na dobę	50 mg raz na dobę
Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży		
Zmniejszenie dawki	125 mg raz na dobę	50 mg raz na dobę
	50 mg raz na dobę	Nie dotyczy

Leczenie produktem leczniczym Vioice należy zakończyć u dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie tolerować dawki 50 mg na dobę.

W Tabelach 3 do 6 przedstawiono w skrócie wytyczne dotyczące przerwania podawania leku, zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania produktu leczniczego Vioice w ramach leczenia określonych działań niepożądanych. Ustalając plan postępowania oparty na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta, należy kierować się oceną kliniczną lekarza z uwzględnieniem potwierdzenia parametrów laboratoryjnych, jeśli zajdzie taka konieczność.

Hiperglikemia

Należy zawsze rozważyć konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jest to zalecane w przypadku pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo (ang. *fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat.

Należy zawsze przeprowadzić konsultację z diabetologiem lub pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą.

Tabela 3 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku hiperglikemii

Wartości FG ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Modyfikacja dawki i postępowanie powinno opierać się wyłącznie na wartościach FG (w osoczu/krwii).	
Stopień 1. > GGN*-160 mg/dl lub > GGN-8,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² .
Stopień 2. > 160-250 mg/dl lub > 8,9-13,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² . Dorośli pacjenci: • Jeśli w ciągu 21 dni FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^{2,3}, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Vioice o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: • Jeśli w ciągu 21 dni FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^{2,3}, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG.

Stopień 3. > 250-500 mg/dl lub > 13,9-27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice. Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe² i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina³ przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych. Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne). Dorośli pacjenci: • Jeśli FG obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce mniejszej o jeden poziom. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: • Jeśli FG obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce 50 mg. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii, aby ustalić, czy podawanie produktu leczniczego Vijoice powinno zostać wznowione, czy definitywnie zakończone. • Jeśli FG nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. • W przypadku nawrotu hiperglikemii w stopniu ≥ 3. należy rozważyć definitywne zakończenie leczenia produktem leczniczym Vijoice.
--	---

Stopień 4. > 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe^{2,3} (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne FG w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. • Jeśli FG obniży się do ≤ 500 mg/dl lub $\leq 27,8$ mmol/l, postępować według zaleceń dotyczących wartości FG właściwych dla stopnia 3. • Jeśli potwierdzone zostanie FG wynoszące > 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice.
*GGN: górna granica normy ¹ Stężenie glukozy na czczo (ang. <i>fasting glucose</i>, FG) odpowiada klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03; CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = ogólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych. ² Należy rozpocząć podawanie stosownych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina u pacjentów w wieku ≥ 10 lat bądź inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidynediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) u dorosłych i sprawdzić w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego zalecenia dotyczące dawkowania i stopniowego zwiększania dawki, w tym także miejscowe wytyczne w sprawie leczenia cukrzycy. ³ Insulinę można stosować przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, tak jak zalecano w programie stosowania produktu leczniczego w sytuacjach wyjątkowych (ang. <i>compassionate use</i>). W większości przypadków hiperglikemii spowodowanych przez alpelisyb może to jednak nie być konieczne, zważywszy na krótki okres półtrwania alpelisybu i przewidywaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu podawania produktu leczniczego Vijoice.	

Wysypka

Można rozważyć profilaktyczne podanie doustnego leku przeciwhistaminowego w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Vijoice. Ponadto zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych w celu opanowania objawów wysypki.

Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo w chwili wystąpienia pierwszych objawów wysypki i rozważyć podawanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w przypadku wysypki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zależnie od nasilenia wysypki może być wymagane przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vijoice zgodnie z opisem w Tabeli 4. Jeśli zostanie ustalone rozpoznanie ciężkich skórnych reakcji polekowych (ang. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), podawanie produktu leczniczego Vijoice należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.4).

Tabela 4 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku wysypki

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży ²
Wszystkie stopnie	Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa.
Stopień 1. (< 10% BSA* z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vijoice nie jest konieczna. Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo. Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów. Jeśli wysypka nie ulegnie poprawie w ciągu 28 dni stosowania odpowiedniego leczenia, należy włączyć kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce.
Stopień 2. (10-30% BSA z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vijoice nie jest konieczna. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Rozważyć leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce. Jeśli wysypka ulegnie poprawie do stopnia ≤ 1. w ciągu 10 dni, można zakończyć podawanie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym.
Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze) (> 30% BSA z czynną toksyczną reakcją skórą)	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice i rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/o działaniu ogólnoustrojowym i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Dorośli pacjenci: - Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce mniejszej o jeden poziom Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży: - Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vijoice w dawce 50 mg kontynuując leczenie doustnym lekiem przeciwhistaminowym lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice. - Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice, jeśli: - Początek wysypki miał miejsce podczas stosowania leków przeciwhistaminowych i nie można zwiększyć dawki tych leków - Wysypka nawróci w stopniu nasilenia ≥ 3.
Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczenie się skóry) (dowolny % BSA z towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu)	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vijoice.
*BSA: powierzchnia ciała ¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 ² Podawanie leków przeciwhistaminowych przed wystąpieniem wysypki może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie wysypki.	

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

U dzieci i młodzieży należy rozważyć konsultację z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Tabela 5 Modyfikacja dawki i postępowanie z biegunką lub zapaleniem okrężnicy

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Stopień 1.	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do czasu poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym Vioice w tej samej dawce. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Dorośli pacjenci²: - W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 2.$, przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży²: - W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 2.$, przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do uzyskania poprawy do stopnia $\leq 1.$, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg.
Stopień 3.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice do czasu poprawy do stopnia $\leq 1.$ Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Dorośli pacjenci^{2,3}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia $\leq 1.$, wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży^{2,3}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia $\leq 1.$, wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. - W przypadku nawrotu w stopniu $\geq 3.$ rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu leczniczego Vioice.
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice ³ .

¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0.
² W przypadku zapalenia okrężnicy stopnia 2. i 3. rozważyć dodatkowe leczenie, takie jak podanie steroidów.
³ W przypadku biegunki stopnia 3. i 4. pacjenci powinni otrzymać leczenie zgodne z lokalnie obowiązującym standardem postępowania, obejmujące kontrolowanie stężenia elektrolitów, podawanie przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych i (lub) uzupełnienie płynów oraz suplementację elektrolitów, w zależności od wskazań klinicznych.

Tabela 6 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku innych objawów toksyczności (z wyłączeniem hiperglikemii, wysypki i biegunki lub zapalenia okrężnicy)

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży
Stopień 1. lub 2.	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Vioice nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych ^{2,3,4,5} .
Stopień 3.	Przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 . Dorośli pacjenci^{2,3}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży^{4,5}: - Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1. wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg lub definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice. - Jeśli działanie niepożądane wystąpi ponownie w stopniu ≥ 3., rozważyć definitywne zakończenie podawania produktu leczniczego Vioice. - Rozważyć konsultację ze specjalistą posiadającym doświadczenie w leczeniu danego działania niepożądanego.
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Vioice.
¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 ² W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. u dorosłych pacjentów, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do złagodzenia tych odchyłeń do stopnia ≤ 1 . Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu > 14 dni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce mniejszej o jeden poziom. ³ W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. u dorosłych pacjentów przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić jego podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom. Dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Vioice. ⁴ W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2. u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vioice aż do złagodzenia tych odchyłeń do stopnia ≤ 1 . Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu > 14 dni, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Vioice w dawce 50 mg (u pacjentów otrzymujących dawkę 125 mg lub 50 mg). ⁵ W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przerwać dawkowanie produktu leczniczego Vioice dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić jego podawanie w dawce 50 mg. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Vioice.	

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2). W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność, ponieważ nie są dostępne żadne dane kliniczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby u dorosłych uczestników z prawidłową lub z osłabioną czynnością wątroby ustalono, że nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio stopnia A, B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analiz farmakokinetyki (ang. *pharmacokinetics*, PK) populacyjnej przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym i dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z PROS ustalono, że u pacjentów z łagodnymi (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr od 60 do < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak doświadczeń związanych ze stosowaniem alpelisybu w tej grupie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vioice u dzieci w wieku < 2 lat (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Vioice przeznaczony jest do podawania doustnego. Należy go przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze (patrz punkt 5.2)

Granulat można wysypać bezpośrednio na język lub mieszać z wodą, mlekiem, sokiem jabłkowym, jogurtem lub musem jabłkowym (rozdrobnionym jabłkiem) (patrz punkt 6.6).

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie należy wykorzystywać częściowych ilości granulatu z saszetki do przygotowania dawki.

Nie należy używać saszetki, jeśli jej szczelne zamknięcie jest uszkodzone.

U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek, produkt leczniczy Vioice można podawać przez zgłębnik do karmienia. Granulat należy podawać przez silikonowy lub poliuretanowy zgłębnik nosowo-żołądkowy o średnicy 8-12 Fr lub przez silikonowy zgłębnik żołądkowy o średnicy 12-24 Fr (patrz punkt 6.6).

Nie należy łączyć produktu leczniczego Vioice granulat w saszetce z produktem leczniczym Vioice tabletki powlekane, aby uzyskać przepisaną dawkę 125 mg lub 250 mg. Aby uzyskać te większe dawki pacjentom należy podawać tabletki powlekane. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vioice tabletki powlekane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vioice zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego) z towarzyszącymi objawami, między innymi, takimi jak duszność, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, gorączka lub tachykardia (patrz punkt 4.8). Należy definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Vioice i nie podawać go ponownie u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Należy szybko rozpocząć właściwe leczenie.

Ciężkie skórne reakcje polekowe (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie ciężkich skórnych reakcji polekowych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), rumienia wielopostaciowego (ang. *erythema multiforme*, EM), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice.

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z reakcjami SCAR w wywiadzie.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach SCAR (np. o zapowiadającej chorobę gorączce, objawach grypopodobnych, zmianach dotyczących błon śluzowych lub postępującej wysypce skórnej). Jeśli pojawią się przedmiotowe lub podmiotowe objawy SCAR, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Vijoice do czasu ustalenia etiologii tej reakcji. Zaleca się konsultację u dermatologa.

W przypadku potwierdzenia SCAR należy definitywnie zakończyć leczenie produktem leczniczym Vijoice. Nie należy ponownie stosować produktu leczniczego Vijoice u pacjentów, u których wcześniej wystąpiły reakcje SCAR. Jeśli rozpoznanie SCAR nie potwierdzi się, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Vijoice, podania kortykosteroidów o działaniu miejscowym lub ogólnoustrojowym bądź leczenia doustnym lekiem przeciwhistaminowym zgodnie z opisem w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice występowały przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych występowały przypadki kwasicy ketonowej zakończonej zgonem.

Stwierdzono, że czynnikami ryzyka hiperglikemii u pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych była cukrzyca i stan przedcukrzycowy przed rozpoczęciem leczenia, wyjściowa wartość BMI ≥ 30 i wiek ≥ 75 lat przed rozpoczęciem leczenia.

Hiperglikemia może wystąpić szybko po rozpoczęciu leczenia, dlatego zaleca się częste samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy przez pacjentów w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, stosownie do wskazań klinicznych. W Tabeli 7 podano specjalny zalecany harmonogram kontroli stężeń FG.

Wszystkim pacjentom należy przekazać zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko hiperglikemii (np. ograniczenia żywieniowe i aktywność fizyczna).

Tabela 7 Harmonogram kontroli stężeń FG

	Zalecany harmonogram kontroli stężeń FG* oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Vioice	Zalecany harmonogram kontroli stężeń FG oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, BMI ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat leczonych produktem leczniczym Vioice
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vioice	Oznaczyć stężenie FG i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 3).	
Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vioice	Należy kontrolować/pacjent powinien samodzielnie kontrolować FG co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie co najmniej raz na 4 tygodnie i w zależności od wskazań klinicznych, zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego ¹ .	Należy kontrolować/pacjent powinien samodzielnie kontrolować FG częściej przez co najmniej dwa tygodnie. Następnie, należy kontynuować kontrolę FG tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego ¹ .
	Stężenie HbA1c należy kontrolować co 3 miesiące w zależności od wskazań klinicznych.	
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Vioice	Należy regularnie kontrolować stężenie FG, według miejscowych standardów postępowania, co najmniej do czasu obniżenia się stężenia FG do prawidłowego poziomu.	
	W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie FG co najmniej raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie oraz kontrolować stężenie FG zgodnie z zaleceniami pracownika należącego do fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.	
*FG: stężenie glukozy na czczo		
¹ Kontrolowanie stężenia glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych.		

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. o wzmożonym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub oddawaniu moczu w ilościach większych niż zazwyczaj, zwiększonym łaknieniu z towarzyszącą utratą masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vioice u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną cukrzycą typu II. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Należy ich bardzo dokładnie obserwować.

Zależnie od nasilenia hiperglikemii może być wymagane przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Vioice zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc

U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie zapalenia płuc, w tym ciężkie przypadki zapalenia płuc/ostrej choroby śródmiąższowej płuc; działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali wszelkie nowe objawy lub nasilenie istniejących objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów, u których wystąpiły nowe objawy lub stwierdzono nasilenie istniejących już objawów ze strony układu oddechowego, albo u których podejrzewa się zapalenie płuc, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Vijoice i przeprowadzić ocenę pod kątem zapalenia płuc. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniu radiologicznym oraz u osób, u których na podstawie wyników odpowiednich badań diagnostycznych wykluczono przyczynę zakaźną, nowotworową i inne przyczyny. Podawanie produktu leczniczego Vijoice należy definitywnie zakończyć u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zapaleniem płuc.

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

Ciężką biegunkę i jej kliniczne następstwa, takie jak odwodnienie i ostre uszkodzenie nerek, a także zapalenie okrężnicy zgłaszano u dorosłych pacjentów podczas leczenia alpelisybem ze wskazań onkologicznych. Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice.

Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia biegunki i innych objawów zapalenia okrężnicy, takich jak ból brzucha oraz obecność śluzu lub krwi w stolcu. W zależności od nasilenia biegunki lub zapalenia okrężnicy może zająć konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Vijoice, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 5 (patrz punkt 4.2).

Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza w przypadku wystąpienia biegunki lub innych objawów zapalenia okrężnicy podczas leczenia produktem leczniczym Vijoice. Pacjenci z zapaleniem okrężnicy mogą wymagać dodatkowego leczenia, takiego jak sterydy o miejscowym działaniu w jelitach i (lub) o działaniu ogólnoustrojowym.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia alpelisybem i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia alpelisybem. Ponieważ obecnie nie wiadomo czy alpelisyb może osłabiać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, mogą być w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania alpelisybu i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia alpelisybem (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie jest znany długoterminowy wpływ stosowania produktu leczniczego Vijoice na wzrost i rozwój u dzieci i młodzieży z PROS w wieku od 2 do < 18 lat.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie alpelisybu w osoczu

Inhibitory białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP)

Alpelisyb jest substratem BCRP *in vitro*. BCRP uczestniczy w wydalaniu z wątroby i dróg żółciowych oraz wydzielaniu alpelisybu w jelitach, zatem zahamowanie aktywności białka transportującego BCRP w wątrobie i w jelitach w fazie eliminacji może prowadzić do wzrostu ekspozycji ustrojowej na alpelisyb. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta pod kątem działań toksycznych podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami BCRP (np. cyklosporyną).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie alpelisybu w osoczu

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie antagonisty receptora H₂, ranitydyny, w skojarzeniu z alpelisybem w pojedynczej dawce doustnej 300 mg zalecanej w leczeniu ze wskazań onkologicznych spowodowało nieznaczne pogorszenie biodostępności alpelisybu i zmniejszenie całkowitej ekspozycji na alpelisyb. W obecności niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu (ang. *low-fat low-calorie*, LFLC) nastąpiło zmniejszenie wartości AUC_{inf} średnio o 21% i wartości C_{max} o 36% w przypadku podania ranitydyny. Bez pokarmu efekt ten był bardziej wyraźny - w przypadku podania ranitydyny wartość AUC_{inf} zmniejszyła się o 30%, a wartość C_{max} o 51% w porównaniu z wartością na czczo, gdy nie podano jednocześnie ranitydyny. W analizie populacyjnej PK wykazano brak istotnego wpływu podawanych jednocześnie leków zobojętniających (w tym inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H₂ i leków zobojętniających kwas solny w żołądku) na farmakokinetykę alpelisybu. Dlatego alpelisyb może być podawany jednocześnie z lekami zobojętniającymi, o ile alpelisyb będzie przyjmowany bezpośrednio po posiłku (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Podawanie 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) przez 7 dni, a następnie jednoczesne podawanie z pojedynczą doustną dawką 300 mg alpelisybu w dniu 8., prowadziło do zmniejszenia C_{max} alpelisybu o 38% i AUC o 57% u zdrowych osób dorosłych (N=25). Jednoczesne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 15 dni z alpelisybem w dawce 300 mg raz na dobę począwszy od dnia 8. do dnia 15. zmniejszyło C_{max} alpelisybu w stanie stacjonarnym o 59% i AUC o 74%.

Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A4 zmniejsza AUC alpelisybu, co może zmniejszać skuteczność alpelisybu. Należy unikać jednoczesnego podawania alpelisybu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. apalutamid, karbamazepina, enzalutamid, mitotan, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) i należy rozważyć jednoczesne podawanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie indukuje lub indukuje w niewielkim stopniu CYP3A4.

Produkty lecznicze, których stężenie osoczowe może zostać zmienione przez alpelisyb

Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Modyfikacja dawki nie jest konieczna w przypadku podawania alpelisybu jednocześnie z substratami CYP3A4 (np. z ewerolimusem, midazolamem), substratami CYP2C8 (np. z repaglinidem), substratami CYP2C9 (np. z warfaryną) lub substratami CYP2C19 (np. z omeprazolem). W przypadku substratów CYP2B6 (np. bupropionu) nie zaobserwowano istotnych zmian w ekspozycji podczas jednoczesnego podawania z alpelisybem, jednak wyniki należy rozpatrywać ostrożnie ze względu na ograniczone dane (patrz punkt 5.2).

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ewerolimusem będącym wrażliwym substratem CYP3A4, potwierdzono brak istotnych klinicznie interakcji PK (zmniejszenie wartości AUC o 11,2%) pomiędzy alpelisybem a substratami CYP3A4. Nie wykazano zmiany ekspozycji na ewerolimus w przypadku podawania alpelisybu w dawkach mieszczących się w przedziale od 250 do 300 mg.

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z alpelisybem zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla AUC_{inf} i C_{max} w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny, co wskazuje, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

Substancje będące substratami transporterów

Badania *in vitro* wskazywały, że alpelisyb (i [lub] jego metabolit BZG791) ma potencjał do hamowania aktywności transporterów leków OAT3 oraz BCRP i P-gp w jelitach. Należy zachować ostrożność stosując alpelisyb w skojarzeniu z wrażliwymi substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ alpelisyb może zwiększać ekspozycję ustrojową na te substraty.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących oceny możliwych interakcji między alpelisybem a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych zdrowych ochotników i pacjentów onkologicznych (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Ponieważ obecnie nie wiadomo czy alpelisyb może osłabiać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji.

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, mogą być w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Vioice i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania alpelisybu u kobiet w ciąży. Jednak mechanizm działania alpelisybu wskazuje na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Vioice nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania alpelisybu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vioice u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę należy sprawdzić, czy nie są w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alpelisyb przenika do mleka ludzkiego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią zalecane jest powstrzymanie się kobiety od karmienia piersią w czasie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Vioice.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu alpelisybu na płodność. Na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i badań płodności u zwierząt uznano, że alpelisyb może zmniejszyć płodność u zdolnych do rozrodu osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vijoice wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U dorosłych pacjentów leczonych alpelisybem ze wskazań onkologicznych zgłaszano występowanie uczucia zmęczenia i nieostrego widzenia. Działania te mogą wystąpić u pacjentów leczonych produktem leczniczym Vijoice. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub nieostrego widzenia w trakcie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U dorosłych pacjentów włączonych do retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej najczęstszymi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były: hiperglikemia (27,8%), biegunka (27,8%), ból głowy (22,2%), zapalenie jamy ustnej (16,7%), łysienie (16,7%), zapalenie skóry (16,7%), suchość skóry (16,7%) i nudności (11,1%). Działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. były: zmniejszone stężenie fosforanów (11,1%), odwodnienie (5,6%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (5,6%) i zwiększone stężenie glukozy (5,6%). Ciężkie działania niepożądane (we wszystkich stopniach nasilenia) obejmowały odwodnienie (5,6%) i hiperglikemię (5,6%). Działanie niepożądane łysienie (we wszystkich stopniach nasilenia) spowodowało zmniejszenie dawki (5,6%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (5,6%), nudności (5,6%), suchość błon śluzowych (5,6%) i ból głowy (5,6%).

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej najczęstszymi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) było zapalenie jamy ustnej (23,1%) i biegunka (12,8%). Nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia 3.-4. Ciężkimi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (2,6%) i odwodnienie (2,6%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) były wymioty (2,6%) i odwodnienie (2,6%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy (we wszystkich stopniach nasilenia) były: ból brzucha (33,7%), ból głowy (30,3%), biegunka (28,1%) i wymioty (24,7%). Działania niepożądane stopnia 3.-4. obejmowały zwiększoną aktywność lipazy (3,4%), zmniejszone łąknienie (1,1%) oraz biegunkę (1,1%). Ciężkimi działaniami niepożądanymi (we wszystkich stopniach nasilenia) były: biegunka (1,1%), ból głowy (1,1%) i wysypka (1,1%). Przerwanie podawania leku z powodu działań niepożądanych miało miejsce u 9,0% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwania podawania leku były: wymioty (2,2%), wysypka (2,2%) i biegunka (2,2%). Działania niepożądane prowadzące do definitywnego zakończenia przyjmowania leku (we wszystkich stopniach nasilenia) to: łysienie (2,2%) i zmniejszone łąknienie (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zestawienie działań niepożądanych opiera się na danych pochodzących z retrospektywnych badań obejmujących przegląd dokumentacji medycznej 18 dorosłych pacjentów i 39 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy byli leczeni alpelisybem w programie „*compassionate use*”, rozpoczynając leczenie od dawki początkowej wynoszącej 250 mg u pacjentów dorosłych i 50 mg u dzieci i młodzieży. Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 42 miesiące (zakres: 3,4 do 74,8 miesiąca). Zestawienie działań niepożądanych opiera się również na danych z interwencyjnego badania klinicznego II fazy prowadzonego z udziałem 89 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w tym 82 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat i 7 pacjentów w wieku 2 do < 6 lat), leczonych alpelisybem w dawce początkowej wynoszącej 50 mg, a mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła około 30 miesięcy. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego podano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Vioice

Działania niepożądane	Dane zbiorcze z retrospektywnego okresu badań EPIK-P1 i EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Kategoria największej częstości u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży
	Dorośli pacjenci N = 18	Pacjenci z populacji dzieci i młodzieży N = 39	Pacjenci z populacji dzieci i młodzieży N = 89	
	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	Wszystkie stopnie nasilenia n (%)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
Nadwrażliwość [#]	-	-	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hiperglikemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Bardzo często
Odwodnienie	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Często
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit				
Biegunka	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Bardzo często
Wymioty	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Bardzo często
Nudności	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Bardzo często
Ból brzucha	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Wysypka ³	-	-	10 (11,2)	Bardzo często
Zapalenie skóry ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Bardzo często
Suchość skóry	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Bardzo często
Łysienie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Bardzo często
Trądzik ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Często
Świąd	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Suchość błon śluzowych ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Często

Badania diagnostyczne⁷				
Zmniejszone stężenie fosforanów we krwi	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Bardzo często
Zmniejszone stężenie wapnia we krwi ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Bardzo często
Zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Bardzo często
Zwiększone stężenie glukozy	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Bardzo często
Zwiększona aktywność lipazy ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Bardzo często
Ocena stopnia nasilenia według CTCAE wersja 4.03.				
¹ Dane z badania EPIK-P2 odnoszą się do okresu leczenia alpelisybem obejmującym pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę alpelisybu, w tym pacjentów, którzy zmienili leczenie z placebo na alpelisyb po 16-tygodniowym okresie kontrolowanym placebo.				
² Hiperglikemia: w tym hiperglikemia, zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej i zwiększone stężenie glukozy we krwi.				
³ Wysypka: w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista i wysypka grudkowa. Wysypkę zgłoszono u 13,8% dorosłych pacjentów leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg w badaniu EPIK-P2.				
⁴ Zapalenie skóry: w tym zapalenie skóry, wysypka polekowa i wyprysk.				
⁵ Trądzik: w tym trądzik i trądzikopodobne zapalenie skóry.				
⁶ Suchość błon śluzowych: w tym suchość jamy ustnej oraz suchość pochwy i sromu.				
⁷ Częstości występowania dotyczące terminów laboratoryjnych odnoszą się do odsetka pacjentów, u których dane oznaczenie miało wartość najgorszą od czasu rozpoczęcia leczenia.				
⁸ W tym parametrze posłużono się skorygowanymi wartościami stężenia wapnia.				
⁹ Ocena stopnia nasilenia według CTCAE nie jest dostępna.				
¹⁰ Zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 23,8% dorosłych pacjentów leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg w badaniu EPIK-P2.				
* Czterdziestu pacjentów w badaniu EPIK-P3 kontynuowało leczenie alpelisybem w prospektywnym okresie badania. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa z 3-letniej analizy prospektywnego okresu badania EPIK-P3, o medianie czasu trwania dodatkowej ekspozycji wynoszącej 39,1 miesiąca (zakres: 17-42 miesięcy) nie wykazały dodatkowych działań niepożądanych lub klinicznie istotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych.				
# Uwzględniono działania niepożądane zgłaszane poza populacją do oceny bezpieczeństwa w badaniach EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie badania EPIK-P2 zgodnie z wytycznymi z 2009 r. dotyczącymi ChPL, punkt 4.8 <i>Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.</i>				

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane na układ pokarmowy

U pacjentów włączonych do retrospektywnych badań przeglądu dokumentacji medycznej, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie biegunki (10/57), mediana czasu do wystąpienia biegunki w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 61,3 tygodnia (zakres: 3,3 do 123,1 tygodnia) i 12,4 tygodnia (zakres: 2,4 do 133,4 tygodnia) odpowiednio u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. Biegunkę stopnia 2. (maksymalny stopień nasilenia) zgłoszono u 2,6% pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze zostały zastosowane u 11,1% dorosłych pacjentów w ramach leczenia objawów (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie biegunki (25/89), mediana czasu do wystąpienia biegunki dowolnego stopnia nasilenia wyniosła 14,1 tygodnia (zakres: 0,1 do 71,1 tygodnia). Biegunkę stopnia 2. i stopnia 3. zgłoszono odpowiednio u 3,4% i 1,1% pacjentów. Maksymalnym stopniem nasilenia był stopień 3. Przeciwbiegunkowe produkty lecznicze zostały zastosowane u 13,5% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w ramach leczenia objawów (patrz punkt 4.2).

Łysienie

U dorosłych pacjentów włączonych do retrospektywnych badań przeglądu dokumentacji medycznej, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie łysienia (3/18), mediana czasu do wystąpienia łysienia w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 31,6 tygodnia (zakres: 13,0 do 34,0 tygodnia). U dorosłych pacjentów włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy leczonych niezalecaną dawką alpelisybu wynoszącą 125 mg, łysienie zgłoszono u 36,3% pacjentów.

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży włączonych do interwencyjnego badania klinicznego II fazy, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie łysienia (11/89), mediana czasu do wystąpienia łysienia w dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 40,4 tygodnia (zakres: 3,6 do 110,6 tygodnia).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Działania niepożądane związane z przedawkowaniem u pacjentów z chorobami onkologicznymi były zgodne z profilem bezpieczeństwa alpelisybu to: hiperglikemia, nudności, osłabienie psychofizyczne (astenia) oraz wysypka.

Postępowanie

We wszystkich przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować ogólne leczenie objawowe i środki wspomagające. Nie jest znane antidotum dla produktu leczniczego Vijoice.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, inhibitory kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K), kod ATC: L01EM03

Mechanizm działania

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K α) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. *gain-of-function*, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K α i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach *in vitro* i *in vivo*.

Odkryto, że somatyczne mutacje aktywujące w PIK3CA, prowadzące do wystąpienia genotypu mozaikowego, wywołują spektrum przerostu i wady rozwojowe obejmujące szeroką grupę klinicznie rozpoznawalnych zaburzeń znanych pod nazwą PROS.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

EPIK-P1

Produkt leczniczy Vijoice oceniono w retrospektywnym badaniu polegającym na ocenie dokumentacji medycznej 57 pacjentów z PROS w wieku 2 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy Vijoice w ramach programu „*compassionate use*”. U pacjentów kwalifikujących się do badania występowały kliniczne objawy PROS ocenione przez lekarza jako ciężkie lub zagrażające życiu i wymagające leczenia. U pacjentów tych stwierdzono także dowody na występowanie mutacji w genie PIK3CA.

Do badania EPIK-P1 włączono 18 dorosłych pacjentów, u których zalecana dawka produktu leczniczego Vioice wyniosła 250 mg. Badaniem objęto także 39 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku 2 do < 18 lat), z których 35 otrzymywało zalecaną dawkę początkową produktu leczniczego Vioice wynoszącą 50 mg. Dwadzieścia pięć procent (25,6%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagało co najmniej jednego zwiększenia dawki produktu leczniczego Vioice podczas badania.

W chwili włączenia mediana wieku pacjentów wyniosła 14 lat (zakres: 2 do 50 lat). 19,3% pacjentów było w wieku od 2 do < 6 lat, 21,1% było w wieku od 6 do < 12 lat, 28,1% było w wieku od 12 do < 18 lat, a 31,6% było w wieku $\geq$ 18 lat; 57,9% stanowiły kobiety. Wśród pacjentów włączonych do badania u 93,0% występował wrodzony przerost, u 7,0% początek przerostu miał miejsce we wczesnym dzieciństwie. U pacjentów występowały niejednorodne postaci PROS, w tym wrodzony przerost tkanki tłuszczowej, malformacje naczyniowe, znamiona naskórkowe oraz skolioza/anomalie szkieletowe/rdzeniowe (ang. *congenital, lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome*, CLOVES; 73,7%), makrocefalia-malformacje kapilarne-polimikrogyria (ang. *megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria*, MCAP; 14,0%), zespół Klippela i Trénaunaya (ang. *Klippel-Trenaunay syndrome*, KTS; 8,8%), naciekająca lipomatoza twarzy (ang. *facial infiltrating lipomatosis*, FIL; 5,3%), zespół makrocefalia-malformacje kapilarne (ang. *megalencephaly-capillary malformation*, MCM; 1,8%) i inne (3,5%). U siedmiu procent (7,0%) pacjentów stwierdzono współwystępowanie CLOVES i MCAP.

Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Vioice wyniosła 18,1 miesiąca (zakres: 3,4 do 49,9 miesiąca) u wszystkich pacjentów, 19,2 miesiąca (zakres: 8 do 49,9 miesiąca) u dorosłych pacjentów i 18 miesięcy (zakres: 3,4 do 41,8 miesiąca) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Siedemdziesiąt dziewięć procent (78,9%) wszystkich pacjentów, 83,3% dorosłych pacjentów i 76,9% dzieci i młodzieży otrzymywało produkt leczniczy Vioice przez ponad 12 miesięcy.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był odsetek pacjentów z odpowiedzią radiologiczną po 24 tygodniach, ustalaną w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną (ang. *independent central radiology review*, ICRR) i definiowaną jako zmniejszenie o $\geq$ 20% sumy objętości mierzalnych zmian docelowych (1 do 3 zmian) względem wartości wyjściowej, o ile żadna z pojedynczych zmian docelowych nie zwiększyła się o $\geq$ 20% względem wartości wyjściowej i nie doszło do progresji zmian innych niż docelowe, ani wystąpienia nowych zmian.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Wyniki dotyczące skuteczności u dorosłych, dzieci i młodzieży oraz wszystkich pacjentów przedstawiono w Tabeli 9. Analizę pierwotną przeprowadzono na podgrupie populacji poddanej badaniu skuteczności (N=37), obejmującej 32 pacjentów bez brakującej odpowiedzi po 24. tygodniu (analiza z kompletnymi danymi).

Tabela 9 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności w badaniu EPIK-P1

Parametry skuteczności	Dorośli pacjenci	Pacjenci z grupy dzieci i młodzieży	Wszyscy pacjenci
Analiza pierwotna^{1,2}			
Pacjenci z odpowiedzią po 24 tygodniach, % (n/N) ³	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95% CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Czas trwania odpowiedzi (DOR)			
Mediana w miesiącach (zakres)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% $\geq$ 6 miesięcy	40	71	58
% $\geq$ 12 miesięcy	20	71	50
NR: Nie osiągnięto +: obserwacja ucięta			
¹ W punkcie początkowym 81% pacjentów miało 1 zmianę docelową, 16% miało 2 zmiany docelowe, a 3% miało 3 zmiany docelowe.			
² Według ICRR.			

Dwóch pacjentów z grupy dzieci i młodzieży wymagało leczenia chirurgicznego z powodu klinicznej progresji choroby (niepotwierdzonej radiologicznie) po 24 tygodniu. U żadnego pacjenta nie wystąpiła nowa zmiana podczas otrzymywania produktu leczniczego Vijoice podczas badania. W chwili zakończenia badania 91,2% wszystkich pacjentów (88,9% dorosłych pacjentów i 92,3% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży) wciąż otrzymywało produkt leczniczy Vijoice.

EPIK-P3

EPIK-P3 to wieloośrodkowe, otwarte badanie interwencyjne II fazy (poprzedzone retrospektywnym okresem nieinterwencyjnym) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami PROS, którzy byli leczeni produktem leczniczym Vijoice w ramach programu „*compassionate use*”, uczestniczyli w badaniu EPIK-P1 i kontynuowali otrzymywanie leczenia alpelisybem po zakończeniu badania EPIK-P1. Było to przede wszystkim badanie dotyczące bezpieczeństwa, w którym niektóre wyniki dotyczące skuteczności uwzględniono jako drugorzędowe punkty końcowe. Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Vijoice wyniosła 6,7 roku (zakres: od 0,4 do 9,5 roku).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vijoice w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu PROS, zgodnie z planem badań pediatrycznych (ang. *Paediatric Investigation Plan*, PIP) P/0412/2022, w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę alpelisybu w postaci tabletek powlekanych analizowano u pacjentów z PROS w wieku 2 lat i starszych, stosujących doustny schemat dawkowania z zakresu dawek od 50 mg do 250 mg na dobę po spożyciu posiłku.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu alpelisybu z pokarmem mediana czasu upływającego do chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wyniosła 3,0 godziny. Pokarm ma wpływ na wchłanianie alpelisybu po podaniu dużych dawek, a produkt leczniczy Vijoice powinien być przyjmowany bezpośrednio po spożyciu pokarmu, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia (patrz punkt 4.2 i 6.6).

Względna dostępność biologiczna

Nie wykazano, by rozkruszona tabletką powlekana podana w postaci zawiesiny doustnej w wodzie była biorównoważna z nierozkruszoną tabletką powlekaną. Jednak w porównawczym badaniu względnej dostępności biologicznej po podaniu dawki 300 mg zalecanej we wskazaniach onkologicznych, zawiesina uzyskana po rozkruszeniu tabletki skutkowała podobną ekspozycją jak nierozkruszone tabletki (stosunek wartości C_{max} 1,00; stosunek wartości AUC 0,96), wskazując na brak klinicznie znaczących różnic w ekspozycji.

Alpelisyb 50 mg w postaci granulatu jest biorównoważny z alpelisybem 50 mg w postaci tabletek powlekanych po spożyciu niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu, wskazując na brak klinicznie istotnych różnic w szybkości i zakresie wchłaniania alpelisybu z tych dwóch postaci farmaceutycznych, gdy są one podawane z pokarmem.

Wpływ pokarmu

Pokarm wpływa na wchłanianie alpelisybu podawanego w dużych dawkach. U zdrowych dorosłych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki alpelisybu 300 mg zalecanej we wskazaniach onkologicznych spożycie wysokokalorycznego posiłku bogatego w tłuszcze spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 73%, a wartości C_{max} o 84%, natomiast spożycie niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 77%, a wartości C_{max} o 145% w porównaniu ze stanem na czczo. Możliwą przyczyną wpływu pokarmu na wchłanianie jest zwiększenie rozpuszczalności w przewodzie pokarmowym przez żółć wydzielaną w odpowiedzi na spożycie pokarmu, niezależnie od zawartości tłuszczu i kaloryczności posiłku.

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na farmakokinetykę alpelisybu po pojedynczym podaniu doustnej dawki 50 mg alpelisybu w postaci granulatu z niskokalorycznym posiłkiem o obniżonej zawartości tłuszczu w porównaniu ze stanem na czczo.

Dystrybucja

Alpelisyb w stopniu umiarkowanym wiąże się z białkami, przy czym wolna frakcja stanowi 10,8% niezależnie od stężenia. Alpelisyb rozkłada się równo między krwinki czerwone a osocze, przy czym średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi *in vivo* 1,03. Alpelisyb jest substratem ludzkich transporterów usuwających (ang. *efflux transporters*), dlatego należy spodziewać się, że nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Na podstawie modelowania populacyjnego PK oszacowano, że objętość dystrybucji alpelisybu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym (V_{ss}/F) wynosi około 136 litrów u referencyjnego pacjenta z PROS (płeć żeńska, prawidłowa czynność nerek, 61 kg).

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że główny szlak metaboliczny polega na powstawaniu metabolitu BZG791 w wyniku chemicznej i enzymatycznej hydrolizy amidowej, a następnie hydroksylacji z udziałem CYP3A4. Alpelisyb jest hydrolizowany w ustroju w drodze rozkładu chemicznego i rozkładu enzymatycznego przez wykazujące wszędzie ekspresję wysokowydajne enzymy (esterazy, amidazy, cholinoesterazy) występujące nie tylko w wątrobie. Metabolity powstające przy udziale CYP3A4 i glukuronidy stanowią ~15% podanej dawki; metabolit BZG791 stanowi ~40-45% dawki. Reszta dawki alpelisybu, która została wykryta jako postać niezmienniona alpelisybu w moczu i kale, była wydalana jako alpelisyb lub nie została wchłonięta.

Eliminacja

Na podstawie modelowania populacyjnego PK oszacowano, że okres półtrwania alpelisybu wynosi 7,7 godziny dla referencyjnego pacjenta z PROS (płeć żeńska, prawidłowa czynność nerek, 61 kg).

W badaniu masy u ludzi po podaniu doustnym alpelisyb i jego metabolity wykryto głównie w kale (81,0%), jako alpelisyb lub zmetabolizowane do BZG791. Wydalanie z moczem ma mniejsze znaczenie (13,5%), a alpelisyb wydany jest w postaci niezmiennionej (2%). Po podaniu doustnym [^{14}C]-alpelisybu w dawce pojedynczej, 94,5% całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano w ciągu 8 dni.

Liniowość lub nieliniowość

Wykazano, że po spożyciu posiłku farmakokinetyka ma charakter liniowy w odniesieniu do dawki i czasu w przedziale dawek od 30 do 450 mg. Po podaniu wielokrotnym ekspozycja na alpelisyb (AUC) w stanie stacjonarnym jest tylko nieznacznie większa niż po podaniu w dawce pojedynczej, przy czym średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,3 do 1,5 w przypadku schematu dawkowania raz na dobę.

Interakcje metaboliczne

Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

W badaniu interakcji międzylekowych, jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek alpelisybu 300 mg z pojedynczą dawką wrażliwych substratów CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion) podawane w postaci zmieszanej, wykazały brak klinicznie istotnej interakcji PK. Dane dotyczące substratu CYP2B6 (bupropion) należy interpretować ostrożnie ze względu na małą wielkość próbki.

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z wielokrotnymi dawkami 300 mg alpelisybu w stanie stacjonarnym zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla AUC_{inf} i C_{max} w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny. Oznacza to, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

W badaniu interakcji międzylekowych z wrażliwym substratem CYP3A4 i P-gp, ewerolimusem, u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, AUC spadło o 11,2%. Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie znaczącej zmiany na skutek interakcji międzylekowych z substratami CYP3A4.

Induktory CYP3A4

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, potwierdzono, że istnieje klinicznie istotna interakcja PK między alpelisybem a silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Interakcje oparte na transporterach

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć hamowania przez alpelisyb [i (lub) jego metabolit BZG791] nerkowego transportera anionów organicznych OAT3 u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* alpelisyb wywiera jedynie słabe działanie hamujące wobec wykazujących wszędzie ekspresję transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transporterów substancji rozpuszczonych u wejścia do wątroby (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Stężenie ogólnoustrojowe frakcji niezwiązanej w stanie stacjonarnym (lub stężenie u wejścia do wątroby), zarówno w przypadku dawki terapeutycznej, jak i maksymalnej dawki tolerowanej, jest istotnie niższe od ustalonej eksperymentalnie stałej inhibicji dla frakcji niezwiązanej lub IC_{50} , dlatego zahamowanie nie przekłada się na istotność kliniczną. Ze względu na duże stężenia alpelisybu w świetle jelita nie można całkowicie wykluczyć wpływu na P-gp i BCRP w jelicie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku i płci

Analizy populacyjne PK oparte na danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz od dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z PROS wskazywały brak przewidywanego wpływu wieku, masy ciała ani płci na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb wymagającego modyfikacji dawki.

Wpływ masy ciała

Analizy populacyjne PK oparte na danych uzyskanych od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz od dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z PROS wskazują, że pozorny klirens i objętość dystrybucji alpelisybu zwiększają się wraz z masą ciała. W związku z tym mniejsza masa ciała wiąże się z większą ekspozycją ustrojową, podczas gdy większa masa ciała wiąże się z mniejszą ekspozycją przy tej samej dawce. Na podstawie dostępnych danych uważa się, że skala tego zjawiska nie jest klinicznie istotna i nie jest wymagane dostosowanie dawki u dorosłych pacjentów z PROS.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Dane PK w stanie stacjonarnym uzyskane od pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z PROS wskazują na wyraźny wpływ masy ciała na ekspozycję na alpelisyb. U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat leczonych alpelisybem w dawce 50 mg raz na dobę średnia AUC_{24h} w stanie stacjonarnym zmniejszyła się z około 7 250 ng·h/ml u pacjentów o masie ciała < 30 kg do 2 540 ng·h/ml u pacjentów o masie ciała ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ spadek), podczas gdy średnia wartość $C_{max,ss}$ zmniejszyła się z około 747 ng/ml do 300 ng/ml ($\approx 60\%$ spadek).

Farmakokinetyka alpelisybu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat nie została ustalona.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej PK u pacjentów z nowotworem złośliwym i u pacjentów z PROS, obejmującej 174 pacjentów z nowotworem złośliwym w wieku 65 lat lub starszych, w wieku maksymalnie 87 lat, nie przewiduje się, by wiek wpływał w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb. Brak dostępnych danych PK dotyczących pacjentów w podeszłym wieku z PROS.

Rasa/pochodzenie etniczne

Dane z analizy farmakokinetiki populacyjnej pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 542 pacjentów rasy białej, 107 Azjatów, 12 pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów, 21 pacjentów innej rasy i 15 pacjentów nieznanej rasy wskazują, że rasa nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb.

Dane z analizy farmakokinetiki populacyjnej pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 105 pacjentów pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego, 523 pacjentów niebędących pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego i 69 pacjentów o nieznanym pochodzeniu etnicznym wskazują, że pochodzenie etniczne nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie PK u dorosłych uczestników z prawidłową czynnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby wskazało, że umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby nie mają klinicznie znaczącego wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2). U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna ekspozycja na alpelisyb była porównywalna z wartością uzyskaną u zdrowych uczestników (C_{max} GMR [stosunek średnich geometrycznych, ang. *geometric mean ratio*]=1,00, a całkowita ekspozycja na alpelisyb była w przybliżeniu 26% większa (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Zaburzenia czynności nerek

Dane z analizy populacyjnej PK pochodzące od dorosłych pacjentów z nowotworem złośliwym oraz dorosłych, dzieci i młodzieży z PROS obejmujące 433 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} od 60 do < 90 ml/min) i 66 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) wskazują, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb, który wymagałby dostosowania dawki. Dane PK dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu wielokrotnym

Większość obserwowanych działań alpelisybu miała związek z jego aktywnością farmakologiczną jako swoistego wobec p110 α inhibitora szlaku PI3K, na przykład wpływ na homeostazę glukozy powodujący wystąpienie hiperglikemii oraz ryzyko wzrostu ciśnienia krwi. Głównymi narządami, których dotyczyły zdarzenia niepożądane, były: szpik kostny, tkanka limfatyczna, trzustka oraz niektóre narządy rozrodcze u obu płci. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, trwających 4 lub 13 tygodni, które zaczęto prowadzić na 8- do 10-tygodniowych szczurach, działania zwyródnieniowe obserwowano w odniesieniu do siekaczy i chrząstek wzrostowych kości. Przy poziomie dawki niepowodującej dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) w 4-tygodniowych badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych poziom ekspozycji był odpowiednio 1,3 i 2,5 razy większy od szacunkowej ekspozycji (AUC) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży po podaniu zalecanej dawki 250 i 50 mg na dobę. W 13-tygodniowych badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych poziom ekspozycji był odpowiednio 0,2 i 0,3 razy większy od szacunkowej ekspozycji (AUC) u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży po podaniu zalecanej dawki 250 i 50 mg na dobę. Działania na szpik kostny, chrząstki wzrostowe kości, siekacze i tkankę limfatyczną były na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Wpływ na trzustkę i narządy rozrodcze nie był w pełni odwracalny, ale wykazano tendencję do odwracalności zmian. W eksploracyjnych badaniach na szczurach wykryto dowody na zmiany zapalne skóry. W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zdarzenia niepożądane po podaniu klinicznie istotnych dawek w oparciu o AUC.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego

Wykazano zahamowanie czynności kanałów hERG *in vitro* ($IC_{50} = 9,4 \mu M$, odpowiadające w przybliżeniu 4,2 $\mu g/ml$ wolnego leku) przy stężeniach odpowiednio ~21-krotnie i ~31-krotnie większych niż szacowane maksymalne stężenie niezwiązanego alpelisybu w osoczu u ludzi po podaniu maksymalnej dawki alpelisybu zalecanej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży wynoszącej 250 mg na dobę (dorośli) lub 50 mg na dobę (wiek 2 do 5 lat). Nie obserwowano istotnego działania elektrofizjologicznego u psów.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Alpelisyb nie był rakotwórczy w 2-letnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach przy codziennym podawaniu doustnym przez zgłębnik w dawkach do 4 mg/kg (około 0,3-krotność ekspozycji klinicznej u pacjentów po podaniu największej zalecanej dawki 250 mg na dobę w oparciu o AUC).

Wyniki standardowych badań genotoksyczności z alpelisybem przeprowadzonych w warunkach *in vitro* były ujemne. Alpelisyb nie miał działania genotoksycznego w badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki leku przeprowadzonym na szczurach, którego integralną częścią była analiza mikrojądrowa, przy poziomie ekspozycji na alpelisyb stanowiącym około 2,6-krotność i 5,0-krotność szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki alpelisybu wynoszącej odpowiednio 250 mg lub 50 mg na dobę.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano, że podanie doustne alpelisybu w okresie organogenezy miało toksyczny wpływ na zarodek i płód oraz działanie teratogenne. U szczurów i królików w wyniku prenatalnej ekspozycji na alpelisyb obserwowano zwiększenie częstości występowania obumarcia zarodków przed i po zagnieżdżeniu, zmniejszenia masy ciała płodów oraz nieprawidłowych zmian płodów (powiększenie komory mózgu, zmniejszone kostnienie i wady wrodzone kośćca), przy ekspozycji na poziomie niższym niż przeciętna ekspozycja przewidywana u dorosłych pacjentów leczonych dawką alpelisybu 250 mg na dobę, wskazując na ich potencjalne znaczenie kliniczne.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano zdarzenia niepożądane w narządach rozrodczych, takie jak zanik pochwy lub macicy i wahania cyklu rujowego u szczurów, zmniejszona masa gruczołu krokowego i jąder u szczurów i psów oraz zanik gruczołu krokowego u psów przy klinicznie istotnych dawkach ustalonych w oparciu o wartość AUC.

W badaniach płodności przeprowadzonych na samcach i samicach szczura obserwowano podobne działania na płodność. U samic przy poziomie ekspozycji (AUC) stanowiącym około dwukrotność zalecanej dawki 250 mg na dobę u osób dorosłych obserwowano zwiększoną liczbę przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków, która skutkowała zmniejszeniem liczby miejsc implantacji i żywych zarodków. U samców ekspozycja równoważna szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki 250 mg na dobę u pacjentów dorosłych nie miała wpływu na płodność i zdolności rozrodcze, w tym liczbę plemników i ich ruchliwość. Jednak przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej lub mniejszej niż ekspozycja po podaniu zalecanej dawki 250 mg na dobę u osób dorosłych, masa gruczołów dodatkowych (pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy) była zmniejszona, a w badaniu mikroskopowym korelowała z atrofią i (lub) zmniejszonym wydzielaniem, odpowiednio, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych.

Fototoksyczność

W teście fototoksyczności *in vitro* przeprowadzonym w linii komórkowej fibroblastów mysich Balb/c 3T3 nie stwierdzono znaczącego potencjału fototoksycznego alpelisybu.

Badania na młodych zwierzętach

W 9-tygodniowym badaniu toksyczności u młodych szczurów, które zaczęto prowadzić na 7-dniowych zwierzętach, wartość NOAEL wynosząca 6 mg/kg mc. na dobę odpowiadała mniejszym poziomom ekspozycji (AUC) niż u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przy zalecanej dawce 50 mg na dobę. Przy dawce 20 mg/kg mc. na dobę (od 2,2 do 4,2 razy większej niż szacowana ekspozycja [AUC] u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przy zalecanej dawce 50 mg na dobę), zaobserwowano niepożądane i nieodwracalne skutki dla nerek, obejmujące minimalne do umiarkowanego zwiększone odkładanie macierzy pozakomórkowej w małych naczyniach oraz minimalną do umiarkowanej degenerację/regenerację kanalików w brodawkach nerkowych i rdzeniu nerkowym. Pod koniec okresu rekonwalescencji zaobserwowano minimalnie większe stężenia azotu mocznikowego. Na podstawie międzygatunkowego porównania rozwoju nerek w okresie po urodzeniu nie przewiduje się, aby działania te były klinicznie istotne dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Ponadto przy dawce wynoszącej 20 mg/kg mc. na dobę zaobserwowano mniejszą masę ciała, zmniejszony przyrost masy ciała, opóźnione dojrzewanie płciowe u samców oraz skrócenie kości udowej. Nie zgłoszono żadnych zmian histopatologicznych w kościach (w tym w płycie wzrostowej).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Mannitol (E421)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza (E464)
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnej szaszetce w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki foliowe z PET/aluminium/PE (politereftalan etylenu/aluminium/polietylen).

Opakowania zawierające 28 szaszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania i doustnego podania granulatu

Pacjentom, którym przepisano dawkę 50 mg, produkt leczniczy Vijoice w postaci granulatu należy podawać w jeden z następujących sposobów:

- Wysypać zawartość jednej szaszetki bezpośrednio na język i połknąć popijając wodą w ilości około 50 do 150 ml. W razie konieczności przepłukać jamę ustną dodatkową ilością wody, a następnie połknąć upewniając się, że w jamie ustnej nie pozostały już żadne cząstki leku.
- Wsypać zawartość jednej szaszetki do szklanki. Dodać 5 do 15 ml napoju (wyłącznie wody, mleka lub soku jabłkowego) lub miękkiego pokarmu (wyłącznie musu jabłkowego lub jogurtu), a następnie natychmiast podać mieszaninę. Przepłukać szklankę tym samym napojem lub miękkim pokarmem w ilości około 10 do 40 ml. Natychmiast podać mieszaninę upewniając się, że cała dawka została podana. Jeśli nadal pozostały cząstki leku, powtarzać tę czynność aż do podania całej dawki.
- Wyrzucić mieszaninę, jeśli nie zostanie podana w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania granulatu przez zgłębnik do karmienia

Pacjentom, którzy nie są w stanie przełykać, produkt leczniczy Vijoice może być podawany przez zgłębnik do karmienia.

Produkt leczniczy Vijoice w postaci granulatu należy podawać przez silikonowy lub poliuretanowy zgłębnik nosowo-żołądkowy (oszacowana maksymalna długość zgłębnika: 160 cm) o średnicy 8-12 Fr lub przez silikonowy zgłębnik żołądkowy (oszacowana maksymalna długość zgłębnika: 3,5 cm) o średnicy 12-24 Fr (patrz punkt 4.2).

Vijoice w postaci granulatu należy przygotowywać i podawać w następujący sposób:

- Wsypać zawartość jednej saszetki do szklanki. Dodać 20 ml wody i wymieszać łyżką aż do uzyskania mieszaniny. Do przygotowania mieszaniny należy użyć wyłącznie wody.
- Bezpośrednio po przygotowaniu pobrać mieszaninę ze szklanki do strzykawki i podać ją przez zgłębnik do karmienia.
- Po podaniu granulatu przez zgłębnik do karmienia, do tej samej szklanki dodać 20 ml wody. Zamieszać tą samą łyżką, aby uzyskać zawiesinę z pozostających w szklance cząstek. Pobrać zawartość szklanki do tej samej strzykawki, a następnie podać pacjentowi przez zgłębnik do karmienia. Powtórzyć ten etap, jeśli w szklance nadal znajdują się cząstki.
- Wyrzucić mieszaninę, jeśli nie zostanie podana w ciągu 60 minut od przygotowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki alpelisibu w leczeniu osób dorosłych, dzieci i młodzieży ze spektrum przerostu związanego z PIK3CA (PROS), podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć ostateczne wyniki uzyskane w jednoramiennym badaniu II fazy CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 grudnia 2032 r.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 50 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/001 28 tabletek powlekanych po 50 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vijoice 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować jedną tabletkę bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vijoice 125 mg tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 125 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/002 28 tabletek powlekanych po 125 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vijoice 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 125 mg tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować jedną tabletkę bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG
i 200 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vijoice 50 mg tabletki powlekane
Vijoice 200 mg tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lub 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek po 50 mg
28 tabletek po 200 mg
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 250 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/003

28 tabletek powlekanych po 50 mg + 28 tabletek powlekanych po 200 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG i 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg tabletki
Vijoice 200 mg tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować obydwie tabletki z zaznaczonego kolorem rzędu bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH 50 MG GRANULATU W SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vijoice 50 mg granulat w saszetce
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка zawiera 50 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce

28 saszetek
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 50 mg.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej saszetce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2042/004 28 saszetek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vijoice 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vijoice 50 mg granulat
alpelisyb
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vijoice 50 mg tabletki powlekane
Vijoice 125 mg tabletki powlekane
Vijoice 200 mg tabletki powlekane
alpelisyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vijoice i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vijoice
3. Jak przyjmować lek Vijoice
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vijoice
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vijoice i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vijoice

Vijoice zawiera substancję czynną alpelisyb, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K).

W jakim celu stosuje się lek Vijoice

Lek Vijoice jest stosowany w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z ciężkimi lub zagrażającymi życiu objawami spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS). PROS obejmuje szeroki zakres rzadkich zaburzeń powodujących niekontrolowany przerost różnych części ciała z powodu pewnych zmian (mutacji) w genie o nazwie PIK3CA.

Ten gen powoduje wytwarzanie białka, które przekazuje komórkom ciała informację, by wzrastały i namnażały się. Zmiany obecne w tym genie sprawiają, że czynność wspomnianego białka jest nieregularna, co w konsekwencji sprzyja nieprawidłowemu wzrostowi i namnażaniu się komórek.

Jak działa lek Vijoice

Działanie leku Vijoice polega na blokowaniu enzymów (białek) zwanych kinazami 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Enzymy te pomagają nieprawidłowym komórkom wzrastać i namnażać się. Blokując ich działanie lek Vijoice może ograniczyć niekontrolowany wzrost i rozprzestrzenianie się nieprawidłowych komórek, pomóc zmniejszyć przerośniętą tkankę oraz złagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby u pacjentów.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących działania leku Vioice lub wyboru tego leku dla określonego pacjenta należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vioice

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza, ponieważ mogą one różnić się od informacji ogólnych w tej ulotce. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Vioice

- jeśli pacjent ma uczulenie na alpelisyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vioice należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta przed przyjęciem leku Vioice, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja alergiczna, w tym
 - o zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS, ostra reakcja związana z objawami grypopodobnymi oraz bolesną wysypką skóry, w tym skóry wokół ust, oczu i narządów płciowych);
 - o rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM, reakcja skórna objawiająca się zaczerwienionymi plamkami, które kształtem mogą przypominać tarczę strzelniczą z ciemnoczerwonym centrum otoczonym jaśniejszymi pierścieniami);
 - o reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS, reakcja skórna z wysoką temperaturą ciała, obrzękiem twarzy, powiększonymi węzłami chłonnymi oraz zaburzeniami czynności nerek lub wątroby) lub
 - o toksyczna, rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN, ciężka reakcja skórna, której objawami mogą być: zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka, wysypka).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono duże stężenie cukru we krwi lub cukrzycę (lub objawy podwyższonego stężenia cukru, takie jak wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, oddawanie większej niż zwykle ilości moczu, zmęczenie, nudności, zwiększony apetyt ze zmniejszeniem masy ciała).

Jeśli którakolwiek z podanych niżej sytuacji wystąpi u pacjenta podczas leczenia lekiem Vioice, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy lub gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry (możliwe objawy ciężkiej reakcji alergicznej).
- pojawienie się nowych problemów dotyczących oddychania lub zmiana już istniejących, takich jak trudności w oddychaniu lub ból towarzyszący oddychaniu, kaszel, przyspieszenie oddechu, sine zabarwienie warg, języka lub skóry, czkawka (możliwe objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub zapalenia płuc).
- wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o owocowym zapachu, trudności z oddychaniem, sucha lub zaczerwieniona skóra, które mogą być objawami zwiększonego stężenia cukru we krwi (hiperglikemii) i jego powikłań.
- wysypka, zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, czasami z towarzyszącą gorączką (możliwe objawy jednego z następujących schorzeń skóry: zespołu Stevensa-Johnsona, rumienia wielopostaciowego (EM), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) lub toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN)).

- Ciężka biegunka lub silny ból brzucha bądź obecność śluzu lub krwi w stolcu, co może być objawem zapalenia jelita (zapalenie okrężnicy).

Może być konieczne leczenie tych objawów, przerwanie przez lekarza leczenia na pewien czas, zmniejszenie dawki lub definitywne zakończeniu leczenia lekiem Vijoice (patrz „Jakie dawki leku Vijoice należy przyjmować” w punkcie 3).

Należy zadbać o to, by u pacjenta wykonano badanie cukru we krwi przed rozpoczęciem leczenia, powtarzane regularnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia lekiem Vijoice.

- Lekarz poinformuje pacjenta jak, kiedy i gdzie należy wykonać badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice oraz regularnie w trakcie leczenia, aby kontrolować stężenie cukru we krwi. Na podstawie wyników lekarz może przepisać lek obniżający stężenie cukru we krwi, tymczasowo przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę leku Vijoice lub całkowicie zaprzestać leczenia lekiem Vijoice.
- Leczenie lekiem Vijoice można rozpocząć tylko wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe, ponieważ lek Vijoice może powodować wzrost stężenia cukru we krwi (hiperglikemia), które może być duże i wymagać zastosowania leczenia.
- Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice u pacjenta występują pewne schorzenia, takie jak duże stężenie cukru we krwi, cukrzyca, otyłość lub jeśli pacjent ma ponad 75 lat, kontrolowanie stężenia cukru we krwi pacjenta będzie wymagane częściej w pierwszych tygodniach przyjmowania leku Vijoice. Po tym czasie konieczne będzie wykonywanie badań krwi co najmniej raz w miesiącu, zależnie od stężenia cukru we krwi u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Leku Vijoice nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie jest znany długoterminowy wpływ stosowania leku Vijoice na wzrost i rozwój dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży.

Lek Vijoice a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zwłaszcza:

- cyklosporyny, leku stosowanego w celu oddziaływania na układ immunologiczny
- ryfampicyny, leku stosowanego w leczeniu gruźlicy i innych ciężkich zakażeń
- karbamazepiny i fenytoiny, leków stosowanych w leczeniu drgawek lub napadów padaczkowych
- ziela dziurawca (zwanego także *Hypericum perforatum*), leku ziołowego stosowanego w leczeniu depresji i innych schorzeń.

W razie wątpliwości, czy lek przyjmowany przez pacjenta jest jednym z leków wymienionych powyżej, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża

Leku Vijoice nie należy stosować u kobiet, które są lub mogą być w ciąży. Vijoice może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę lekarz sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży i w razie konieczności może zlecić pacjentce wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Vijoice przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia tym lekiem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Porada dotycząca antykoncepcji u kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Vioice. Nie wiadomo, czy lek Vioice osłabia skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne, powinna stosować dodatkowo barierową metodę antykoncepcji. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody. W razie przypuszczenia, że pacjentka jest w ciąży po rozpoczęciu leczenia lekiem Vioice należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Porada dotycząca antykoncepcji u mężczyzn

W trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po jego zakończeniu mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z partnerkami, które mogą zajść w ciążę. Jeśli partnerka pacjenta przypuszcza, że zaszła ona w ciążę w tym czasie, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Vioice może powodować zmęczenie lub nieostre widzenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia lekiem Vioice.

Lek Vioice zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Vioice

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jakie dawki leku Vioice należy przyjmować

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa leku Vioice u dorosłych to 250 mg raz na dobę. Zazwyczaj zalecana dawka początkowa leku Vioice u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) to 50 mg raz na dobę. Lekarz zdecyduje, jaka dawka będzie właściwa u danego pacjenta.

W zależności od zalecanej dawki liczba tabletek, które należy przyjmować, jest następująca:

- dawka 50 mg: jedna tabletka 50 mg
- dawka 125 mg: jedna tabletka 125 mg
- dawka 250 mg: jedna tabletka 200 mg i jedna tabletka 50 mg.

Lekarz może zmodyfikować dawkę leku Vioice w zależności od tego, jak organizm pacjenta zareaguje na leczenie lekiem Vioice (patrz punkt 2). Bardzo ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza. Jeśli wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zalecić zmianę dawki na mniejszą, przerwanie podawania leku na pewien czas lub zakończenie terapii.

Kiedy przyjmować lek Vioice

Tabletki leku Vioice są dostępne w opakowaniach zawierających blistry zgrzewane. Na każdym blistrze zgrzewanym wskazane są tabletki, które należy przyjąć każdego dnia tygodnia. Należy postępować zgodnie z instrukcją podaną na blistrze zgrzewanym.

Lek Vioice należy przyjmować raz na dobę bezpośrednio po posiłku. Przyjmowanie leku Vioice codziennie o tej samej porze pomoże zapamiętać, kiedy należy wziąć lek.

Jak przyjmować lek Vioice

Tabletki leku Vioice należy połykać w całości i nie należy ich żuć ani dzielić przed połyknięciem. Nie należy przyjmować tabletek połamanych, popękanych ani uszkodzonych w inny sposób, ponieważ może nie dojść do przyjęcia pełnej dawki. Jeśli pacjent nie jest w stanie połyknąć tabletek, można przyjąć lek Vioice w postaci zawiesiny (oznacza to wymieszanie tabletek z wodą) w następujący sposób:

- Wrzucić tabletkę (tabletki) leku Vioice do szklanki wypełnionej od 50 do 150 ml wody i odstawić na około 5 minut. **Używać wyłącznie wody.**
- Rozkruszyć tabletkę (tabletki) łyżką, a następnie wymieszać łyżką do rozpuszczenia tabletek. Zawiesina będzie mętna i mogą być w niej widoczne kawałki tabletek.
- **Wypić zawiesinę od razu po przygotowaniu.**
- Do tej samej szklanki wlać około 20 do 50 ml wody i zamieszać tą samą łyżką. Następnie wypić całą zawartość szklanki, aby upewnić się, że doszło do przyjęcia całej dawki. W razie konieczności powtórzyć ten krok.
- Wyrzucić zawiesinę z lekiem Vioice, która nie została przyjęta w ciągu 60 minut po przygotowaniu.

Podawanie leku Vioice przez zgłębnik do karmienia

Pacjentom, którzy nie są w stanie przełknąć leku Vioice w postaci tabletek lub w postaci zawiesiny, lek Vioice można podawać przez niektóre zgłębniki do karmienia. Rodzaj zgłębnika zostanie ustalony przez lekarza. Tabletki należy przygotować w postaci zawiesiny (czyli wymieszać je z wodą) w następujący sposób:

- Wrzucić tabletkę (tabletki) leku Vioice do szklanki wypełnionej 40 ml wody i odstawić na około 5 minut. **Używać wyłącznie wody.**
- Rozkruszyć tabletkę (tabletki) łyżką, a następnie wymieszać łyżką do rozpuszczenia tabletek. Zawiesina będzie mętna i mogą być w niej widoczne kawałki tabletek.
- Pobrać mieszaninę ze szklanki do strzykawki i natychmiast podać ją przez zgłębnik do karmienia.
- Do tej samej szklanki wlać około 40 ml wody i zamieszać tą samą łyżką. Następnie pobrać całą zawartość szklanki do tej samej strzykawki i podać ją przez zgłębnik do karmienia. Powtórzyć ten krok, jeśli w strzykawce lub w szklance wciąż pozostają kawałki tabletki.
- Wyrzucić zawiesinę z lekiem Vioice, która nie została podana w ciągu 60 minut po przygotowaniu.

Jak długo przyjmować lek Vioice

Lek Vioice należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

Leczenie jest długotrwałe. Może być prowadzone przez kilka miesięcy lub lat. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie przynosi pożądany skutek.

Jeśli pacjent ma wątpliwości, jak długo należy przyjmować lek Vioice, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vioice

U osób, które przyjęły zbyt wiele tabletek leku Vioice wystąpiły działania znane jako działania niepożądane alpelisybu, w tym duże stężenie cukru we krwi, nudności, zmęczenie i wysypka. W razie przyjęcia przez pacjenta zbyt dużej liczby tabletek lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Vioice

W przypadku pominięcia dawki leku Vioice można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku, jeśli nie upłynęło więcej niż 9 godzin od wyznaczonej pory. Jeśli od wyznaczonej pory przyjęcia leku upłynęło ponad 9 godzin, należy pominąć dawkę w tym dniu. Następnego dnia należy przyjąć dawkę leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu dawki leku Vioice

Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu tabletki (tabletek) Vioice, nie należy przyjmować dodatkowych tabletek aż do czasu przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vioice

Przerwanie stosowania leku Vioice może spowodować pogorszenie stanu pacjenta. Nie należy przerywać przyjmowania leku Vioice bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Vioice należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych **należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- duże stężenie cukru we krwi, zwane także hiperglikemią. Możliwe objawy to: wzmożone pragnienie, częstsze niż zwykle oddawanie moczu lub oddawanie moczu w ilościach większych niż zwykle, zwiększenie apetytu z utratą masy ciała.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ciężkie reakcje alergiczne. Możliwe objawy to: wysypka, swędzenie, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy i (lub) gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry.

Inne możliwe działania niepożądane

Do innych działań niepożądanych należą działania wymienione poniżej. W przypadku nasilenia się tych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszone łaknienie
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nadżerki lub owrzodzenie jamy ustnej z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- nudności
- ból brzucha
- wysypka
- zapalenie skóry z wysypką (zapalenie skóry)
- suchość skóry
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- odwodnienie
- trądzik
- swędzenie (świąd)
- suchość błon śluzowych.

Podczas leczenia lekiem Vioice wyniki niektórych badań krwi mogą być nieprawidłowe, na przykład:

Bardzo często:

- małe stężenie fosforu lub wapnia we krwi (zmniejszone stężenie fosforu, zmniejszone stężenie wapnia)
- duże stężenie kreatyniny lub cukru we krwi (zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększone stężenie glukozy)
- duże stężenie hemoglobiny glikowanej (wskaźnika stężenia cukru we krwi w ostatnich 8 do 12 tygodniach)
- duża aktywność enzymu lipazy we krwi (zwiększona aktywność lipazy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vioice

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze zgrzewanym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie opakowania lub ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vioice

- Substancją czynną leku Vioice jest alpelisyb.
- Każda tabletką powlekana leku Vioice 50 mg zawiera 50 mg alpelisybu.
- Każda tabletką powlekana leku Vioice 125 mg zawiera 125 mg alpelisybu.
- Każda tabletką powlekana leku Vioice 200 mg zawiera 200 mg alpelisybu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460), mannitol (E421), kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek Vioice zawiera sól”), hypromeloza (E464), magnezu stearynian (E470b).
 - Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), żelaza tlenek czerwony (dotyczy tylko mocy 50 mg i 200 mg) i żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), talk (E553b).

Jak wygląda lek Vioice i co zawiera opakowanie

Vioice 50 mg tabletki powlekane to jasnożółte, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem „C7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżona średnica: 7 mm

Vioice 125 mg tabletki powlekane to ciemnożółte, owalne tabletki, z wytłoczonym napisem „Y7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg tabletki powlekane to bledożółte, owalne tabletki, z wytłoczonym napisem „CL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 16 mm x 7 mm.

Vijoice jest dostępny w postaci tabletek powlekanych w blistrach. Dostępne są następujące wielkości opakowań leku Vijoice:

- Opakowania zawierające tabletki powlekane 50 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 50 mg)
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 28 tabletek powlekanych.
- Opakowania zawierające tabletki powlekane 125 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 125 mg)
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 28 tabletek powlekanych.
- Opakowania zawierające tabletki powlekane 50 mg i 200 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 250 mg)
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 56 tabletek powlekanych (28 tabletek po 50 mg i 28 tabletek po 200 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vijoice 50 mg granulat w saszetce alpelisyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vijoice i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vijoice
3. Jak przyjmować lek Vijoice
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vijoice
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vijoice i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vijoice

Vijoice zawiera substancję czynną alpelisyb, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K).

W jakim celu stosuje się lek Vijoice

Lek Vijoice jest stosowany w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z ciężkimi lub zagrażającymi życiu objawami spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. *PIK3CA-related overgrowth spectrum*, PROS). PROS obejmuje szeroki zakres rzadkich zaburzeń powodujących niekontrolowany przerost różnych części ciała z powodu pewnych zmian (mutacji) w genie o nazwie PIK3CA.

Ten gen powoduje wytwarzanie białka, które przekazuje komórkom ciała informację, by wzrastały i namnażały się. Zmiany obecne w tym genie sprawiają, że czynność wspomnianego białka jest nieregularna, co w konsekwencji sprzyja nieprawidłowemu wzrostowi i namnażaniu się komórek.

Jak działa lek Vijoice

Działanie leku Vijoice polega na blokowaniu enzymów (białek) zwanych kinazami 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Enzymy te pomagają nieprawidłowym komórkom wzrastać i namnażać się. Blokując ich działanie lek Vijoice może ograniczyć niekontrolowany wzrost i rozprzestrzenianie się nieprawidłowych komórek, pomóc zmniejszyć przerośniętą tkankę oraz złagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby u pacjentów.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących działania leku Vijoice lub wyboru tego leku dla określonego pacjenta należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vioice

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza, ponieważ mogą one różnić się od informacji ogólnych w tej ulotce. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Vioice

- jeśli pacjent ma uczulenie na alpelisyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vioice należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta przed przyjęciem leku Vioice, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja alergiczna, w tym
 - o zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS, ostra reakcja związana z objawami grypopodobnymi oraz bolesną wysypką skóry, w tym skóry wokół ust, oczu i narządów płciowych);
 - o rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM, reakcja skórna objawiająca się zaczerwienionymi plamkami, które kształtem mogą przypominać tarczę strzelniczą z ciemnoczerwonym centrum otoczonym jaśniejszymi pierścieniami);
 - o reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS, reakcja skórna z wysoką temperaturą ciała, obrzękiem twarzy, powiększonymi węzłami chłonnymi oraz zaburzeniami czynności nerek lub wątroby) lub
 - o toksyczna, rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN, ciężka reakcja skórna, której objawami mogą być zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka, wysypka).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono duże stężenie cukru we krwi lub cukrzycę (lub objawy podwyższonego stężenia cukru, takie jak wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, oddawanie większej niż zwykle ilości moczu, zmęczenie, nudności, zwiększony apetyt ze zmniejszeniem masy ciała).

Jeśli którakolwiek z podanych niżej sytuacji wystąpi u pacjenta podczas leczenia lekiem Vioice, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy lub gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry (możliwe objawy ciężkiej reakcji alergicznej).
- pojawienie się nowych problemów dotyczących oddychania lub zmiana już istniejących, takich jak trudności w oddychaniu lub ból towarzyszący oddychaniu, kaszel, przyspieszenie oddechu, sine zabarwienie warg, języka lub skóry, czkawka (możliwe objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub zapalenia płuc).
- wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o owocowym zapachu, trudności z oddychaniem, sucha lub zaczerwieniona skóra, które mogą być objawami zwiększonego stężenia cukru we krwi (hiperglikemii) i jego powikłań.
- wysypka, zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, czasami z towarzyszącą gorączką (możliwe objawy jednego z następujących schorzeń skóry: zespołu Stevensa-Johnsona, rumienia wielopostaciowego (EM), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) lub toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN)).

- Ciężka biegunka lub silny ból brzucha bądź obecność śluzu lub krwi w stolcu, co może być objawem zapalenia jelita (zapalenie okrężnicy).

Może być konieczne leczenie tych objawów, przerwanie przez lekarza leczenia na pewien czas, zmniejszenie dawki lub definitywne zakończeniu leczenia lekiem Vijoice (patrz „Jakie dawki leku Vijoice należy przyjmować” w punkcie 3).

Należy zadbać o to, by u pacjenta wykonano badanie cukru we krwi przed rozpoczęciem leczenia, powtarzano je regularnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia lekiem Vijoice.

- Lekarz poinformuje pacjenta jak, kiedy i gdzie należy wykonać badania krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice oraz regularnie w trakcie leczenia, aby kontrolować stężenie cukru we krwi. Na podstawie wyników lekarz może przepisać lek obniżający stężenie cukru we krwi, tymczasowo przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę leku Vijoice lub całkowicie zaprzestać leczenia lekiem Vijoice.
- Leczenie lekiem Vijoice można rozpocząć tylko wówczas, gdy stężenie cukru we krwi jest prawidłowe, ponieważ lek Vijoice może powodować wzrost stężenia cukru we krwi (hiperglikemia), które może być duże i wymagać zastosowania leczenia.
- Jeśli przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice u pacjenta występują pewne schorzenia, takie jak duże stężenie cukru we krwi, cukrzyca, otyłość lub jeśli pacjent ma ponad 75 lat, kontrolowanie stężenia cukru we krwi pacjenta będzie wymagane częściej w pierwszych tygodniach przyjmowania leku Vijoice. Po tym czasie konieczne będzie wykonywanie badań krwi co najmniej raz w miesiącu, zależnie od stężenia cukru we krwi u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Leku Vijoice nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie jest znany długoterminowy wpływ stosowania leku Vijoice na wzrost i rozwój dzieci w wieku od 2 lat i młodzieży.

Lek Vijoice a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zwłaszcza:

- cyklosporyny, leku stosowanego w celu oddziaływania na układ immunologiczny
- ryfampicyny, leku stosowanego w leczeniu gruźlicy i innych ciężkich zakażeń
- karbamazepiny i fenytoiny, leków stosowanych w leczeniu drgawek lub napadów padaczkowych
- ziela dziurawca (zwanego także *Hypericum perforatum*), leku ziołowego stosowanego w leczeniu depresji i innych schorzeń.

W razie wątpliwości, czy lek przyjmowany przez pacjenta jest jednym z leków wymienionych powyżej, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża

Leku Vijoice nie należy stosować u kobiet, które są lub mogą być w ciąży. Vijoice może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę lekarz sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży i w razie konieczności może zlecić pacjentce wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Vijoice.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Vijoice przenika do mleka ludzkiego. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia tym lekiem i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Porada dotycząca antykoncepcji u kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Vioice. Nie wiadomo, czy lek Vioice osłabia skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli pacjentka stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne, powinna stosować dodatkowo barierową metodę antykoncepcji. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody. W razie przypuszczenia, że pacjentka jest w ciąży po rozpoczęciu leczenia lekiem Vioice należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Porada dotycząca antykoncepcji u mężczyzn

W trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po jego zakończeniu mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z partnerkami, które mogą zajść w ciążę. Jeśli partnerka pacjenta przypuszcza, że zaszła ona w ciążę w tym czasie, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Vioice może powodować zmęczenie lub nieostre widzenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn w trakcie leczenia lekiem Vioice.

Lek Vioice zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Vioice

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jakie dawki leku Vioice należy przyjmować

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa leku Vioice u dorosłych to 250 mg raz na dobę. Zazwyczaj zalecana dawka początkowa leku Vioice u młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) to 50 mg raz na dobę. Lekarz zdecyduje, jaka dawka będzie właściwa u danego pacjenta.

W celu przyjęcia przepisanej dawki 50 mg należy przyjąć zawartość jednej saszetki z 50 mg granulatu.

Lekarz może zmodyfikować dawkę leku Vioice w zależności od tego, jak organizm pacjenta zareaguje na leczenie lekiem Vioice (patrz punkt 2). Bardzo ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza. Jeśli wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zalecić przerwanie podawania leku na pewien czas lub zakończenie terapii.

Kiedy przyjmować lek Vioice

Lek Vioice należy przyjmować raz na dobę bezpośrednio po posiłku. Przyjmowanie leku Vioice codziennie o tej samej porze pomoże zapamiętać, kiedy należy wziąć lek.

Jak przyjmować lek Vioice

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie należy używać saszetki, jeśli jej szczelne zamknięcie jest uszkodzone.

Lek Vioice w postaci granulatu należy przyjmować w następujący sposób:

- Trzymać saszetkę z granulem tak, by linia przecięcia znajdowała się u góry.
- Delikatnie potrząsnąć saszetką, aby granulat Vioice opadł na dno saszetki.
- Przeciąć saszetkę nożyczkami wzdłuż zaznaczonej linii.
- Wyjąć granulat z saszetki w **jeden** z następujących sposobów:

- wysypać granulát z jednej saszetki bezpośrednio na język, w razie konieczności opukując palcami boczne ścianki i górę saszetki, aby upewnić się, że saszetka została w pełni opróżniona. Połknąć popijając samą wodą w ilości około 50 do 150 ml. Jeśli w jamie ustnej pozostały jakiegokolwiek resztki granulatu, należy przepłukać jamę ustną dodatkową ilością wody, a następnie połknąć upewniając się, że doszło do przyjęcia pełnej dawki.

lub

- wsypać granulát z jednej saszetki do szklanki, w razie konieczności opukując palcami boczne ścianki i górę saszetki, aby upewnić się, że saszetka została w pełni opróżniona. Dodać 5 do 15 ml napoju (wyłącznie wody, mleka lub soku jabłkowego) lub miękkiego pokarmu (wyłącznie musu jabłkowego lub jogurtu), a następnie natychmiast przyjąć mieszaninę. Przepłukać szklankę tym samym napojem lub miękkim pokarmem w ilości około 10 do 40 ml. Natychmiast przyjąć mieszaninę i upewnić się, że doszło do przyjęcia całej dawki. Powtarzać ten krok do czasu, aż w szklance nie będzie już mieszaniny.
- Wyrzucić mieszaninę granulatu Vioice z wodą, mlekiem, sokiem jabłkowym, musem jabłkowym lub jogurtem, jeśli nie zostanie przyjęta w ciągu 2 godzin od przygotowania.

Podawanie leku Vioice przez zgłębnik do karmienia

Pacjentom, którzy nie są w stanie przełknąć leku Vioice w postaci granulatu podanego bezpośrednio na język lub w postaci mieszaniny, lek Vioice można podawać przez niektóre zgłębniki do karmienia. Rodzaj zgłębnika zostanie ustalony przez lekarza. Granulat należy przygotować w następujący sposób:

- Wsypać granulát z jednej saszetki do szklanki, w razie konieczności opukując palcami boczne ścianki i górę saszetki, aby upewnić się, że saszetka została w pełni opróżniona.
- Do tej samej szklanki dodać 20 ml wody i wymieszać łyżką. Następnie pobrać całą zawartość szklanki do strzykawki i podać przez zgłębnik do karmienia. Powtarzać ten krok do czasu, aż w szklance i w strzykawce nie będzie już mieszaniny.
- Wyrzucić mieszaninę z lekiem Vioice, która nie została przyjęta w ciągu 60 minut po przygotowaniu.

Jak długo przyjmować lek Vioice

Lek Vioice należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

Leczenie jest długotrwałe. Może być prowadzone przez kilka miesięcy lub lat. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie przynosi pożądany skutek.

Jeśli pacjent ma wątpliwości, jak długo należy przyjmować lek Vioice, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vioice

U osób, które przyjęły zbyt wiele granulatu Vioice mogą wystąpić działania znane jako działania niepożądane alpelisybu, w tym duże stężenie cukru we krwi, nudności, zmęczenie i wysypka. W razie przyjęcia przez pacjenta zbyt dużej ilości granulatu lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Vioice

W przypadku pominięcia dawki leku Vioice można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku, jeśli nie upłynęło więcej niż 9 godzin od wyznaczonej pory. Jeśli od wyznaczonej pory przyjęcia leku upłynęło ponad 9 godzin, należy pominąć dawkę w tym dniu. Następnego dnia należy przyjąć dawkę leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów po przyjęciu dawki leku Vioice

Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu granulatu Vioice, nie należy przyjmować dodatkowego granulatu aż do czasu przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vioice

Przerwanie stosowania leku Vioice może spowodować pogorszenie stanu pacjenta. Nie należy przerywać przyjmowania leku Vioice bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Vioice należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych **należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- duże stężenie cukru we krwi, zwane także hiperglikemią. Możliwe objawy to: wzmożone pragnienie, częstsze niż zwykle oddawanie moczu lub oddawanie moczu w ilościach większych niż zwykle, zwiększenie apetytu z utratą masy ciała.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ciężkie reakcje alergiczne. Możliwe objawy to: wysypka, swędzenie, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy i (lub) gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry.

Inne możliwe działania niepożądane

Do innych działań niepożądanych należą działania wymienione poniżej. W przypadku nasilenia się tych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszone łaknienie
- ból głowy
- biegunka
- wymioty
- nadżerki lub owrzodzenie jamy ustnej z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej)
- nudności
- ból brzucha
- wysypka
- zapalenie skóry z wysypką (zapalenie skóry)
- suchość skóry
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- odwodnienie
- trądzik
- swędzenie (świąd)
- suchość błon śluzowych.

Podczas leczenia lekiem Vioice wyniki niektórych badań krwi mogą być nieprawidłowe, na przykład:

Bardzo często:

- małe stężenie fosforu lub wapnia we krwi (zmniejszone stężenie fosforu, zmniejszone stężenie wapnia)
- duże stężenie kreatyniny lub cukru we krwi (zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększone stężenie glukozy)
- duże stężenie hemoglobiny glikowanej (wskaźnika stężenia cukru we krwi w ostatnich 8 do 12 tygodniach)
- duża aktywność enzymu lipazy we krwi (zwiększona aktywność lipazy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vijoice

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i saszetce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnej saszetce w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się uszkodzenie opakowania lub ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vijoice

- Substancją czynną leku Vijoice jest alpelisyb.
- Każda saszetka z lekiem Vijoice 50 mg w postaci granulat zawiera 50 mg alpelisybu.
- Pozostałe składniki to:
 - Celuloza mikrokrystaliczna (E460), mannitol (E421), kroscarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Lek Vijoice zawiera sól”), hypromeloza (E464), magnezu stearynian (E470b).

Jak wygląda lek Vijoice i co zawiera opakowanie

Vijoice 50 mg granulat w saszetce to biała lub niemal biała, sypka mieszanina proszku i granulatu w saszetce.

Każde opakowanie zawiera 28 saszetek (ilość wystarczająca na 28 dni dla pacjentów przyjmujących dawkę 50 mg na dobę).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.