

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vijoice® 50 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 50 mg Alpelisib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel (Granulat).

Weiß bis fast weiß, frei fließende Mischung aus Pulver und Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vijoice wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit schweren oder lebensbedrohlichen Manifestationen des PIK3CA-assoziierten Überwuchsspektrums (PROS), die eine systemische Therapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vijoice sollte von einem in der Behandlung von PROS erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis bei erwachsenen Patienten beträgt 250 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein Fortschreiten der Erkrankung, eine Verschlechterung der PROS-bezogenen Symptome oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Kinder und Jugendliche (2 bis < 18 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis bei pädiatrischen Patienten beträgt 50 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein Fortschreiten der Erkrankung, eine Verschlechterung der PROS-bezogenen Symptome oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei pädiatrischen Patienten ≥ 6 Jahren sollte nach 24-wöchiger Behandlung mit 50 mg einmal täglich eine Dosiserhöhung auf 125 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden, um das Ansprechen (klinisch/radiologisch) zu optimieren. Wenn ein pädiatrischer Patient das 18. Lebensjahr vollendet, sollte eine schrittweise Dosiserhöhung auf bis zu 250 mg in Betracht gezogen werden. Die empfohlenen Dosiserhöhungen nach Altersgruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Empfohlene Dosierungen für Kinder und Jugendliche (2 bis < 18 Jahre)

Alter des Patienten (Jahre)	Anfangsdosis	Dosiserhöhung
2 bis < 6	50 mg einmal täglich	Nicht zutreffend
6 bis < 18	50 mg einmal täglich	125 mg einmal täglich

Die Darreichungsform 50 mg Granulat im Beutel darf nur zur Erreichung einer Dosis von 50 mg verwendet werden. Bei erwachsenen Patienten darf die Darreichungsform 50 mg Granulat im Beutel nur im Falle einer Dosisreduktion verwendet werden (siehe Tabelle 2). Mehrere Beutel mit je 50 mg Granulat dürfen nicht kombiniert werden, um eine Dosis von 125 mg, 200 mg oder 250 mg zu erreichen.

Versäumte Dosis

Wird die Einnahme einer Dosis versäumt, so kann sie innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit unmittelbar nach einer Mahlzeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden sollte die Dosis für diesen Tag ausgelassen werden. Am nächsten Tag sollte die Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Erbrechen

Kommt es nach der Einnahme zum Erbrechen, sollte der Patient an diesem Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen und am nächsten Tag zur üblichen Zeit mit dem vorgesehenen Dosierungsschema fortfahren.

Dosisanpassungen

Die Behandlung schwerer oder intolerabler Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion und/oder die Beendigung der Behandlung mit Vioice erfordern.

Die Empfehlungen zur Dosisreduktion von Vioice für den Fall von Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisreduktion von Vioice bei Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Maßnahme	Vioice-Dosis vor der Dosisreduktion	Reduzierte Vioice-Dosis
Erwachsene Patienten		
Erste Dosisreduktion	250 mg einmal täglich	125 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	125 mg einmal täglich	50 mg einmal täglich
Pädiatrische Patienten		
Dosisreduktion	125 mg einmal täglich	50 mg einmal täglich
	50 mg einmal täglich	Nicht zutreffend

Bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten, die 50 mg täglich nicht tolerieren, ist Vioice abzusetzen.

Die Tabellen 3 bis 6 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Anpassung der Dosis oder zur Beendigung der Therapie mit Vioice für die Behandlung spezieller Nebenwirkungen. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patienten sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt, ggf. einschließlich einer Bestätigung der Laborwerte, und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stützen.

Hyperglykämie

Es sollte stets eine Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt erwogen werden. Eine solche Beratung wird auch für prädiabetische Patienten oder bei einer

Nüchtern glukose (NG) > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l, Body-Mass-Index (BMI) $\geq$ 30 oder ab einem Alter von $\geq$ 75 Jahren empfohlen.

Bei Patienten mit Diabetes sollte stets eine Beratung durch einen Diabetologen oder durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden.

Tabelle 3 Dosisanpassung und Behandlung bei Hyperglykämie

NG-Werte ¹	Empfehlung für erwachsene und pädiatrische Patienten
Dosisanpassungen und Behandlung sollten stets basierend auf NG-Werten (Plasma/Blut) durchgeführt werden.	
Grad 1 > ULN*–160 mg/dl oder > ULN–8,9 mmol/l	Keine Anpassung der Vioice-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² .
Grad 2 > 160–250 mg/dl oder > 8,9–13,9 mmol/l	Keine Anpassung der Vioice-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² . Erwachsene Patienten: • Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf $\leq$ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Vioice-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten. Pädiatrische Patienten: • Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf $\leq$ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Vioice-Einnahme zu unterbrechen, bis sich eine Verbesserung auf Grad $\leq$ 1 einstellt, und anschließend mit einer Einnahme von Vioice zu 50 mg fortzufahren. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.

Grad 3 > 250–500 mg/dl oder > 13,9–27,8 mmol/l	Behandlung mit Vioice unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren² und, sofern klinisch indiziert, zusätzliche Antidiabetika, wie z. B. Insulin³, für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Erwachsene Patienten: • Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Vioice-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. • Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. • Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Vioice dauerhaft abzusetzen. Pädiatrische Patienten: • Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Vioice-Therapie mit 50 mg wieder aufnehmen. • Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen, um zu entscheiden, ob die Behandlung mit Vioice wieder aufgenommen oder dauerhaft abgebrochen werden sollte. • Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Vioice dauerhaft abzusetzen. • Wenn eine Hyperglykämie des Grades ≥ 3 erneut auftritt, sollte ein dauerhaftes Absetzen von Vioice in Betracht gezogen werden.
Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l	Behandlung mit Vioice unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), NG-Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. • Wenn der NG-Wert auf ≤ 500 mg/dl oder $\leq 27,8$ mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für Grad 3 zu beachten. • Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l ist die Behandlung mit Vioice dauerhaft zu beenden.
*ULN: <i>upper limit of normal</i> (Oberer Normwert) ¹ Die Nüchtern glukose (NG)-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03; (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). ² Es ist eine geeignete Therapie mit Antidiabetika wie z. B. Metformin bei Patienten ≥ 10 Jahren oder SGLT2-Inhibitoren oder Insulin-Sensitizer (z. B. Thiazolidindione oder Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer) bei Erwachsenen einzuleiten. Dazu sind die entsprechenden Fachinformationen in Bezug auf Dosierung und Dosistitration zu beachten sowie die lokalen Leitlinien zur Diabetestherapie. ³ Wie im Compassionate-Use-Programm empfohlen, kann Insulin 1–2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glucosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Vioice wieder auf ihre Normalwerte fallen.	

Hautausschlag

Bei Einleitung der Behandlung mit Vioice kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich werden Antihistaminika zur Behandlung der Symptome von Hautausschlägen empfohlen.

Bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags sollte eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden; bei mittelschweren bis schweren Hautausschlägen sollte die Gabe systemischer Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausprägung des Hautausschlags kann wie in Tabelle 4 beschrieben eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Vioice erforderlich sein. Wird eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion der Haut (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) diagnostiziert, muss Vioice dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 4 Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag

Grad¹	Empfehlung für erwachsene und pädiatrische Patienten²
Alle Grade	Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.
Grad 1 (< 10 % der KOF* mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Vioice-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen. Falls sich bei angemessener Behandlung eines aktiven Hautausschlags innerhalb von 28 Tagen keine Verbesserung einstellt, Gabe eines niedrigdosierten systemischen Kortikosteroids.
Grad 2 (10–30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Vioice-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem systemischem Kortikosteroid erwägen. Bei Besserung des Hautausschlags innerhalb von 10 Tagen auf Grad ≤ 1 kann das systemische Kortikosteroid abgesetzt werden.
Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Vioice unterbrechen und Therapie mit topischem/systemischem Kortikosteroid und oralem Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Erwachsene Patienten: - Nach Besserung des Hautausschlags auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Vioice mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Pädiatrische Patienten: - Nach Besserung des Hautausschlags auf Grad ≤ 1 entweder die Behandlung mit Vioice in einer Dosierung von 50 mg unter Fortsetzung der oralen Antihistaminbehandlung wieder aufnehmen oder Vioice dauerhaft absetzen. - Vioice dauerhaft absetzen, wenn: - zum Zeitpunkt des Auftretens des Hautausschlags Antihistaminika eingenommen wurden und deren Dosis nicht erhöht werden kann. - der Hautausschlag mit Grad ≥ 3 erneut auftritt.

Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der KOF in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)	Vijoice dauerhaft absetzen.
*KOF: Körperoberfläche ¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0. ² Vor dem Auftreten des Hautausschlags verabreichte Antihistaminika können die Häufigkeit und Schwere des Hautausschlags verringern.	

Diarrhö oder Colitis

Bei pädiatrischen Patienten sollte die Konsultation eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 5 Dosisanpassung und Behandlung bei Diarrhö oder Colitis

Grad ¹	Empfehlung für erwachsene und pädiatrische Patienten
Grad 1	Keine Anpassung der Vijoice-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, wie klinisch angezeigt.
Grad 2	Behandlung mit Vijoice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrechen und Vijoice anschließend mit der bisherigen Dosierung weiterführen. Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Erwachsene Patienten²: - Bei wiederkehrendem Grad ≥ 2 Behandlung mit Vijoice unterbrechen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1, dann Vijoice mit der nächstniedrigeren Dosisstufe weiterführen. Pädiatrische Patienten²: - Bei wiederkehrendem Grad ≥ 2 Behandlung mit Vijoice unterbrechen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1, dann Vijoice mit 50 mg weiterführen.
Grad 3	Behandlung mit Vijoice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrechen. Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Erwachsene Patienten^{2,3}: - Bei Besserung auf Grad ≤ 1 Vijoice mit der nächstniedrigeren Dosisstufe weiterführen. Pädiatrische Patienten^{2,3}: - Nach Besserung auf Grad ≤ 1 entweder die Behandlung mit Vijoice in einer Dosierung von 50 mg wieder aufnehmen oder Vijoice dauerhaft absetzen. - Bei wiederkehrendem Grad ≥ 3 ein dauerhaftes Absetzen von Vijoice in Betracht ziehen.
Grad 4	Vijoice dauerhaft absetzen ³ .
¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0. ² Bei Colitis von Grad 2 und 3 zusätzliche Behandlung in Betracht ziehen, wie zum Beispiel Steroide. ³ Patienten mit Diarrhö von Grad 3 und 4 müssen gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.	

Tabelle 6 Dosisanpassung und Behandlung bei anderen Toxizitäten (außer Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö oder Colitis)

Grad ¹	Empfehlung für erwachsene und pädiatrische Patienten
Grad 1 oder 2	Keine Anpassung der Vioice-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, falls klinisch erforderlich ^{2,3,4,5} .
Grad 3	Behandlung mit Vioice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrechen. Erwachsene Patienten^{2,3}: - Bei Besserung auf Grad ≤ 1 Vioice mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Pädiatrische Patienten^{4,5}: - Nach Besserung auf Grad ≤ 1 entweder die Behandlung mit Vioice in einer Dosierung von 50 mg wieder aufnehmen oder Vioice dauerhaft absetzen. - Wenn eine Nebenwirkung des Grades ≥ 3 erneut auftritt, sollte ein dauerhaftes Absetzen von Vioice in Betracht gezogen werden. - Konsultation mit einem qualifizierten Arzt in Betracht ziehen, der über spezifische Fachkenntnisse auf dem Gebiet der betreffenden Nebenwirkung verfügt.
Grad 4	Vioice dauerhaft absetzen.
¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0. ² Bei einer Erhöhung der absoluten Bilirubin-Werte auf Grad 2 bei erwachsenen Patienten ist die Therapie mit Vioice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen. Wenn die Besserung innerhalb von ≤ 14 Tagen eintritt, die Behandlung mit der gleichen Dosis wieder aufnehmen. Bei einer Besserung nach > 14 Tage ist Vioice mit der nächstniedrigeren Dosis wieder aufzunehmen. ³ Bei Pankreatitis Grad 2 und 3 bei erwachsenen Patienten ist die Therapie mit Vioice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit der nächstniedrigeren Dosis wieder aufzunehmen. Es ist nur eine Dosisverringerung zulässig. Bei erneutem Auftreten der Toxizität ist die Behandlung mit Vioice dauerhaft abzubrechen. ⁴ Bei einer Erhöhung der absoluten Bilirubin-Werte auf Grad 2 bei pädiatrischen Patienten ist die Therapie mit Vioice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen. Wenn die Besserung innerhalb von ≤ 14 Tagen eintritt, die Behandlung mit der gleichen Dosis wieder aufnehmen. Bei einer Besserung nach > 14 Tage Vioice mit 50 mg (bei Patienten, die Dosen von 125 mg oder 50 mg erhalten) wieder aufnehmen. ⁵ Bei Pankreatitis Grad 2 und 3 bei pädiatrischen Patienten ist die Therapie mit Vioice bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit Vioice 50 mg wieder aufzunehmen. Bei erneutem Auftreten der Toxizität ist die Behandlung mit Vioice dauerhaft abzusetzen.	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Patientengruppe ist Vorsicht geboten, da keine klinischen Daten vorliegen.

Leberfunktionsstörung

Auf der Basis einer Studie zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen bei erwachsenen Probanden mit normaler oder beeinträchtigter Leberfunktion ist bei leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse bei erwachsenen Krebspatienten und erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PROS ist bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²)/(CLcr 60 bis < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)

Nierenfunktionsstörung, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alpelisib vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vioice bei Kindern im Alter von < 2 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vioice ist zum Einnehmen bestimmt. Es sollte unmittelbar nach einer Mahlzeit und jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Das Granulat kann entweder direkt auf die Zunge gegeben oder mit Wasser, Milch, Apfelsaft, Joghurt oder Apfelmus (pürierter Apfel) vermischt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Zur Zubereitung einer Dosis dürfen keine Teilmengen des Granulats aus einem Beutel verwendet werden.

Beutel dürfen nicht verwendet werden, wenn die Versiegelung beschädigt ist.

Bei Patienten, die nicht schlucken können, kann Vioice über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Das Granulat wird über eine Nasensonde aus Silikon oder Polyurethan mit einem Durchmesser von 8–12 Ch oder über eine Magensonde aus Silikon mit einem Durchmesser von 12–24 Ch verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Vioice Granulat im Beutel und Vioice Filmtabletten dürfen nicht kombiniert werden, um die verschriebene Dosis von 125 mg oder 250 mg zu erreichen. Um diese höheren Dosen zu erreichen, müssen den Patienten Filmtabletten verabreicht werden. Bitte beachten Sie die Fachinformation für Vioice Filmtabletten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktion)

Bei Patienten, die mit Vioice behandelt wurden, traten schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock und Angioödem) auf, die sich unter anderem durch Symptome wie Dyspnoe, Hitzegefühl, Hautausschlag, Fieber oder Tachykardie zeigten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist Vioice dauerhaft abzusetzen und die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden. Es ist unverzüglich eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCARs)

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut, darunter das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme (EM), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und arzneimittelbedingte Reaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), sind bei erwachsenen Patienten aufgetreten, die im Rahmen einer onkologischen Behandlung mit Alpelisib behandelt wurden, und können auch bei Patienten auftreten, die mit Vioice behandelt werden.

Patienten mit einer Vorgeschichte von SCARs dürfen keine Behandlung beginnen.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von SCARs (z. B. Anzeichen von Fieber, grippeähnliche Beschwerden, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) aufgeklärt werden. Bei Anzeichen oder Symptomen von SCARs sollte die Behandlung mit Vioice unterbrochen werden, bis die Ätiologie der Hautreaktion geklärt ist. Es wird eine Beratung durch einen Dermatologen empfohlen.

Bei bestätigter SCAR ist Vioice dauerhaft abzusetzen. Die Behandlung mit Vioice darf bei Patienten mit früheren SCARs nicht wieder aufgenommen werden. Wenn sich eine SCAR nicht bestätigt, kann die Behandlung mit Vioice eine Dosisanpassung, die Anwendung topischer oder systemischer Kortikosteroide oder einer oralen Antihistaminbehandlung gemäß Tabelle 4 erfordern (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei Patienten, die mit Vioice behandelt wurden, traten schwere Hyperglykämien auf, die in einigen Fällen mit einem hyperglykämischen hyperosmolaren non-ketotischen Syndrom (HHNKS) einhergingen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die im Rahmen einer onkologischen Behandlung mit Alpelisib behandelt wurden, sind tödliche Fälle von Ketoazidose aufgetreten.

Bei Patienten, die im Rahmen einer onkologischen Behandlung Alpelisib erhielten, wurden Diabetes und Prädiabetes als Ausgangsbefund, ein Ausgangs-BMI ≥ 30 und ein Ausgangsalter ≥ 75 Jahre als Risikofaktoren für Hyperglykämie identifiziert.

Da eine Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung rasch einsetzen kann, wird empfohlen, in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Wochen der Behandlung, wie klinisch angezeigt, eine häufige Selbstkontrolle durchzuführen. Ein spezifischer Zeitplan für die Kontrolle der NG wird in Tabelle 7 empfohlen.

Alle Patienten sollten angewiesen werden, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen und körperliche Aktivität).

Tabelle 7 Zeitplan für die Kontrolle der NG

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der NG* und HbA1c-Werte bei allen mit Vioice behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der NG und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder ≥ 75 Jahre, die mit Vioice behandelt werden
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Vioice	Test auf NG, HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 3).	
Nach Beginn der Behandlung mit Vioice	Kontrolle/Selbstkontrolle der NG in den ersten 2 Wochen mindestens einmal pro Woche, danach mindestens einmal alle 4 Wochen und wie klinisch angezeigt gemäß den ärztlichen Anweisungen ¹ .	Häufigere Kontrolle/Selbstkontrolle der NG für mindestens zwei Wochen. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der NG so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln ¹ .
	Der HbA1c-Wert sollte wie klinisch angezeigt alle 3 Monate kontrolliert werden.	
Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit Vioice	Regelmäßige Kontrolle der NG gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis NG auf Normalwerte zurückgegangen ist.	
	Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der NG mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der NG gemäß den Anweisungen eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie.	
*NG: Nüchterglukose		
¹ Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden.		

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome von Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder größere Harnmenge als üblich, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust) aufzuklären.

Die Sicherheit von Vioice bei Patienten mit Typ-1- und nicht eingestelltem Typ-2-Diabetes ist nicht erwiesen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus erfordern möglicherweise eine intensivisierte Diabetestherapie und sollten engmaschig überwacht werden.

Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann wie in Tabelle 3 beschrieben eine Unterbrechung, Dosisverringern oder eine Beendigung der Vioice-Gabe erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, einschließlich schwerer Fälle von Pneumonitis/akuter interstitieller Lungenerkrankung, ist bei erwachsenen Patienten aufgetreten, die im Rahmen einer onkologischen Behandlung mit Alpelisib behandelt wurden, und kann bei Patienten auftreten, die mit Vioice behandelt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, alle neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder mit Verdacht auf Pneumonitis muss die Behandlung mit Vioice unverzüglich abgebrochen und der Patient auf eine Pneumonitis untersucht werden. Bei Patienten mit unspezifischen respiratorischen Anzeichen und Symptomen wie Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitiellen Infiltraten auf Röntgenaufnahmen und bei denen Infektionen, neoplastische Neubildungen sowie andere Ursachen mithilfe geeigneter Untersuchungen ausgeschlossen wurden, sollte die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis in Betracht gezogen werden. Bei allen Patienten mit bestätigter Pneumonitis ist Vioice dauerhaft abzusetzen.

Diarrhö oder Colitis

Bei erwachsenen Patienten sind während der Behandlung mit Alpelisib im Rahmen onkologischer Therapien schwere Diarrhö und deren klinische Folgen wie Dehydratation und akute Nierenschädigung sowie Colitis aufgetreten, die auch bei Patienten auftreten können, die mit Vioice behandelt werden.

Die Patienten sollten auf Diarrhö und andere Symptome einer Colitis, wie Abdominalschmerz und Schleim oder Blut im Stuhl, überwacht werden. Je nach Schweregrad der Diarrhö oder Colitis kann wie in Tabelle 5 beschrieben eine Unterbrechung, Dosisverringern oder eine Beendigung der Vioice-Gabe erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Den Patienten ist anzuraten, Antidiarrhoika anzuwenden, die orale Flüssigkeitszufuhr zu erhöhen und ihren Arzt zu informieren, wenn während der Behandlung mit Vioice Diarrhö oder andere Symptome einer Colitis auftreten. Patienten mit Colitis benötigen möglicherweise eine zusätzliche Behandlung, beispielsweise mit enterisch wirkenden und/oder systemischen Steroiden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Alpelisib und mindestens 1 Woche nach Beendigung der Behandlung mit Alpelisib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da derzeit nicht bekannt ist, ob Alpelisib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Verhütungsmittel vermindern kann, sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel nutzen, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein oder werden könnten, müssen während der Behandlung mit Alpelisib und bis mindestens 1 Woche nach dem Ende der Behandlung mit Alpelisib beim Geschlechtsverkehr ein Kondom verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die langfristigen Effekte von Vioice auf das Wachstum und die Entwicklung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit PROS sind nicht bekannt.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Inhibitoren des Breast-Cancer-Resistance-Proteins (BCRP)

Alpelisib ist ein Substrat für BCRP *in vitro*. BCRP ist am hepatobiliären Export und der intestinalen Ausscheidung von Alpelisib beteiligt, weshalb die Hemmung von BCRP in Leber und Darm bei der Elimination zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Alpelisib führen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Inhibitoren von BCRP (z. B. Ciclosporin) Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Toxizitäten wird empfohlen.

Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen verringern können

Säurereduzierende Wirkstoffe

Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib, wie im Rahmen von onkologischen Behandlungen empfohlen, führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Alpelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Alpelisib.

Nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit und Gabe von Ranitidin war die AUC_{inf} durchschnittlich um 21 % und die C_{max} um 36 % vermindert. Ohne Nahrungsaufnahme war die Wirkung der Gabe von Ranitidin mit einer Verringerung der AUC_{inf} um 30 % und der C_{max} um 51 % im Vergleich zum Nüchternzustand ohne zusätzliche Gabe von Ranitidin stärker ausgeprägt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der gleichzeitigen Gabe von säurereduzierenden Arzneimitteln einschließlich Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida auf die Pharmakokinetik von Alpelisib. Sofern Alpelisib unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen wird, kann es daher mit säurereduzierenden Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die Gabe von 600 mg Rifampicin (einem starken CYP3A4-Induktor) einmal täglich für 7 Tage, gefolgt von einer gleichzeitigen Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib am Tag 8, verminderte bei gesunden Freiwilligen (N = 25) die C_{max} von Alpelisib um 38 % und die AUC um 57 %. Die gemeinsame Gabe von Rifampicin 600 mg einmal täglich für 15 Tage mit Alpelisib 300 mg einmal täglich von Tag 8 bis Tag 15 erniedrigte die C_{max} von Alpelisib im Steady State um 59 % und die AUC um 74 %.

Die gemeinsame Gabe mit einem starken CYP3A4-Induktor erniedrigt die AUC von Alpelisib, was die Wirksamkeit von Alpelisib vermindern kann. Die gemeinsame Gabe von Alpelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollte vermieden werden. Bei gemeinsamer Gabe sollte die Auswahl eines alternativen Arzneimittels mit keinem oder geringem Potenzial für die Induktion von CYP3A4 in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Alpelisib verändert werden können

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2B6-Substrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Alpelisib zusammen mit CYP3A4-Substraten (z. B. Everolimus, Midazolam), CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid), CYP2C9-Substraten (z. B. Warfarin) oder CYP2C19-Substraten (z. B. Omeprazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für CYP2B6-Substrate (z. B. Bupropion) wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Alpelisib keine relevanten Änderungen der Exposition beobachtet; wegen der begrenzten Datenlage sollten diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht betrachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitiger Gabe von Alpelisib und Everolimus, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, wurde gezeigt, dass zwischen Alpelisib und CYP3A4-Substraten keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen (Abnahme der AUC um 11,2 %) auftreten. Bei Alpelisib-Dosen zwischen 250 und 300 mg wurde keine Veränderung der Exposition von Everolimus festgestellt.

Bei Gesunden führte die gleichzeitige Gabe eines CYP2C9-Substrats (S-Warfarin) und Alpelisib im Vergleich zur alleinigen Gabe von S-Warfarin zu einer durchschnittlich um 34 % erhöhten Exposition von S-Warfarin bzw. um 19 % für AUC_{inf} und C_{max} ; dies zeigt an, dass Alpelisib ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 ist.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Alpelisib (und/oder sein Metabolit BZG791) das Potenzial hat, die Aktivitäten von OAT3-Transportern und Darm-BCRP und P-gp zu hemmen. Alpelisib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Alpelisib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Alpelisib und hormonellen Kontrazeptiva durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei erwachsenen gesunden Freiwilligen und Krebspatienten durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens 1 Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da derzeit nicht bekannt ist, ob Alpelisib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Verhütungsmittel vermindern kann, sollten Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel nutzen, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein oder werden könnten, müssen während der Behandlung mit Vioice und bis mindestens 1 Woche nach dem Ende der Behandlung beim Geschlechtsverkehr ein Kondom verwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alpelisib bei Schwangeren vor. Der Wirkmechanismus von Alpelisib lässt jedoch auf ein Risiko für angeborene Fehlbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Vioice darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Alpelisib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Vioice ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alpelisib in die Muttermilch übergeht.

Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Kind wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Vioice nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Alpelisib auf die Fertilität vor. Aufgrund von tierexperimentellen Studien zur Toxizität und Fertilität bei wiederholter Gabe ist davon auszugehen, dass Alpelisib die Fertilität bei fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vioice hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen einer onkologischen Behandlung mit Alpelisib behandelt wurden, traten Ermüdungserscheinungen und verschwommenes Sehen auf; diese Symptome können auch bei Patienten auftreten, die mit Vioice behandelt werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung zu Ermüdungserscheinungen oder verschwommenem Sehen kommt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei erwachsenen Patienten, die an den retrospektiven Chart-Review-Studien teilnahmen, waren die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade) Hyperglykämie (27,8 %), Diarrhö (27,8 %), Kopfschmerzen (22,2 %), Stomatitis (16,7 %), Alopezie (16,7 %), Dermatitis (16,7 %), trockene Haut (16,7 %) und Übelkeit (11,1 %). Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Phosphat im Blut erniedrigt (11,1 %), Dehydratation (5,6 %), Kreatinin im Blut erhöht (5,6 %) und Glukose erhöht (5,6 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) waren Dehydratation (5,6 %) und Hyperglykämie (5,6 %). Die Nebenwirkung Alopezie (alle Schweregrade) führte zu einer Dosisreduktion (5,6 %). Zu einer Unterbrechung der Behandlung führende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) umfassten Erbrechen (5,6 %), Übelkeit (5,6 %), trockene Schleimhaut (5,6 %) und Kopfschmerzen (5,6 %).

Bei pädiatrischen Patienten, die an den retrospektiven Chart-Review-Studien teilnahmen, waren die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade) Stomatitis (23,1 %) und Diarrhö (12,8 %). Es wurden keine Nebenwirkungen der Grade 3–4 berichtet. Schwerwiegende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) waren Erbrechen (2,6 %) und Dehydratation (2,6 %). Zu einer Unterbrechung der Behandlung führende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) umfassten Erbrechen (2,6 %) und Dehydratation (2,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten, die an der interventionellen klinischen Phase-II-Studie teilnahmen (alle Schweregrade), waren Abdominalschmerz (33,7 %), Kopfschmerzen (30,3 %), Diarrhö (28,1 %) und Erbrechen (24,7 %). Nebenwirkungen der Grade 3–4 waren Lipase erhöht (3,4 %), Appetit vermindert (1,1 %) und Diarrhö (1,1 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) waren Diarrhö (1,1 %), Kopfschmerzen (1,1 %) und Hautausschlag (1,1 %). Eine Unterbrechung der Dosisgabe infolge einer Nebenwirkung wurde bei 9,0 % der Patienten berichtet; die häufigsten Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung der Dosisgabe erforderlich machten, waren Erbrechen (2,2 %), Hautausschlag (2,2 %) und Diarrhö (2,2 %). Zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führende Nebenwirkungen (alle Schweregrade) waren Alopezie (2,2 %) und verminderter Appetit (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus retrospektiven Chart-Review-Studien an 18 erwachsenen und 39 pädiatrischen Patienten, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms mit Alpelisib behandelt wurden, mit einer Anfangsdosis von 250 mg bei erwachsenen Patienten und 50 mg bei pädiatrischen Patienten. Die mediane Dauer der Exposition betrug 42 Monate (Spanne: 3,4 bis 74,8 Monate). Die Auflistung der Nebenwirkungen basiert zudem auf Daten aus einer interventionellen klinischen Phase-II-Studie mit 89 pädiatrischen Patienten (darunter 82 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und 7 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren), die mit Alpelisib in einer Anfangsdosis von 50 mg über einen medianen Expositionszeitraum von etwa 30 Monaten behandelt wurden. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 8 Bei Patienten unter Vioice beobachtete Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Retrospektive gepoolte Daten aus EPIK-P1 und EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Höchste Häufigkeitskategorie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten
	Erwachsene Patienten N = 18	Pädiatrische Patienten N = 39	Pädiatrische Patienten N = 89	
	Alle Grade n (%)	Alle Grade n (%)	Alle Grade n (%)	
Erkrankungen des Immunsystems				
Überempfindlichkeit [#]	-	-	-	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hyperglykämie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Sehr häufig
Verminderter Appetit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Sehr häufig
Dehydratation	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhö	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Sehr häufig
Erbrechen	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Sehr häufig
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Sehr häufig
Übelkeit	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Sehr häufig
Abdominalschmerz	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Hautausschlag ³	-	-	10 (11,2)	Sehr häufig
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Sehr häufig
Trockene Haut	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Sehr häufig
Alopezie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Sehr häufig
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Häufig
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Trockene Schleimhaut ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Häufig
Untersuchungen⁷				
Erniedrigtes Phosphat im Blut	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Sehr häufig
Erniedrigtes Kalzium im Blut ^{8, 9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Sehr häufig
Erhöhtes Kreatinin im Blut	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Sehr häufig
Erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Sehr häufig
Erhöhte Glukose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Sehr häufig
Erhöhte Lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Sehr häufig

Einstufung gemäß CTCAE Version 4.03.

¹ Die EPIK-P2-Daten beziehen sich auf den Behandlungszeitraum mit Alpelisib, der pädiatrische Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Alpelisib erhalten haben, einschließlich Patienten, die nach dem 16-wöchigen placebokontrollierten Zeitraum von Placebo auf Alpelisib umgestellt wurden.

² Hyperglykämie: einschließlich Hyperglykämie, erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin und erhöhte Glukose im Blut.

³ Hautausschlag: einschließlich Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und papulöser Ausschlag. Hautausschlag wurde bei 13,8 % der erwachsenen Patienten, die in EPIK-P2 mit der nicht empfohlenen Alpelisib-Dosis von 125 mg behandelt wurden, beobachtet.

⁴ Dermatitis: einschließlich Dermatitis, Medikamentenausschlag und Ekzem.

⁵ Akne: einschließlich Akne und akneiforme Dermatitis.

⁶ Trockene Schleimhaut: einschließlich Mundtrockenheit und vulvovaginale Trockenheit.

⁷ Die Häufigkeiten der Laborwerte spiegeln den Anteil der Patienten wider, die die schlechtesten Laborwerte nach der Erfassung des Ausgangswerts hatten.

⁸ Für diesen Parameter wurden kalziumkorrigierte Werte verwendet.

⁹ Keine CTCAE-Einstufung verfügbar.

¹⁰ Erhöhte Lipase wurde bei 23,8 % der erwachsenen Patienten, die in EPIK-P2 mit der nicht empfohlenen Alpelisib-Dosis von 125 mg behandelt wurden, beobachtet.

* Vierzig Patienten in EPIK-P3 wurden in einer prospektiven Phase weiterhin mit Alpelisib behandelt. Zusätzliche Sicherheitsdaten aus der 3-Jahres-Analyse der prospektiven EPIK-P3-Phase mit einer zusätzlichen medianen Expositions-dauer von 39,1 Monaten (Spanne: 17 bis 42 Monate) zeigten keine zusätzlichen Nebenwirkungen oder klinisch relevanten Laborwertabweichungen.

Nebenwirkungen, die außerhalb der EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3-Sicherheitspopulation gemeldet wurden, wurden berücksichtigt. Die Häufigkeitskategorie wird anhand der Studie EPIK-P2 gemäß Abschnitt 4.8 der SmPC-Leitlinie 2009 „Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen“ geschätzt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Bei Patienten, die an den retrospektiven Chart-Review-Studien teilnahmen und mindestens ein Ereignis von Diarrhö (10/57) hatten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von Diarrhö jeglichen Schweregrades 61,3 Wochen (Spanne: 3,3 bis 123,1 Wochen) bei erwachsenen Patienten und 12,4 Wochen (Spanne: 2,4 bis 133,4 Wochen) bei pädiatrischen Patienten. Bei 2,6 % der pädiatrischen Patienten wurde Diarrhö von Grad 2 (höchster Schweregrad) berichtet. Bei 11,1 % der erwachsenen Patienten wurden Antidiarrhoika zur Behandlung der Symptome eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei pädiatrischen Patienten, die an der interventionellen klinischen Phase-II-Studie teilnahmen und mindestens ein Ereignis von Diarrhö (25/89) hatten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von Diarrhö jeglichen Schweregrades 14,1 Wochen (Spanne: 0,1 bis 71,1 Wochen). Bei 3,4 % bzw. 1,1 % der Patienten wurde Diarrhö der Schweregrade 2 bzw. 3 berichtet. Der höchste Schweregrad war Grad 3. Bei 13,5 % der pädiatrischen Patienten wurden Antidiarrhoika zur Behandlung der Symptome eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Alopezie

Bei erwachsenen Patienten, die an den retrospektiven Chart-Review-Studien teilnahmen und mindestens ein Ereignis einer Alopezie (3/18) hatten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von Alopezie jeglichen Schweregrades 31,6 Wochen (Spanne: 13,0 bis 34,0 Wochen). Bei erwachsenen Patienten, die an der interventionellen klinischen Phase-II-Studie teilnahmen und mit der nicht empfohlenen Alpelisib-Dosis von 125 mg behandelt wurden, wurde bei 36,6 % der Patienten Alopezie berichtet.

Bei pädiatrischen Patienten, die an der interventionellen klinischen Phase-II-Studie teilnahmen und mindestens ein Ereignis einer Alopezie (11/89) hatten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Alopezie jeglichen Schweregrades 40,4 Wochen (Spanne: 3,6 bis 110,6 Wochen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die mit einer Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen im Rahmen onkologischer Behandlungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Alpelisib und umfassten Hyperglykämie, Übelkeit, Asthenie und Hautausschlag.

Maßnahmen

In allen Fällen einer Überdosierung sollten nach Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es ist kein Antidot für Viojoice bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Hemmer, ATC-Code: L01EM03

Wirkmechanismus

Alpelisib ist ein α -spezifischer Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-Inhibitor der Klasse I. „Gain-of-Function“-Mutationen im Gen, das für die katalytische α -Untereinheit der PI3K (PIK3CA) codiert, führen in *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellen zu einer Aktivierung der PI3K α und des AKT-Signalwegs, Zelltransformation und Tumorbildung.

Somatische aktivierende Mutationen in PIK3CA, die zu einem Mosaik-Genotyp führen, induzieren nachweislich ein Spektrum an Überwuchs und Fehlbildungen, das eine große Gruppe klinisch manifester Erkrankungen umfasst, die als PROS bekannt sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

EPIK-P1

Vijoice wurde in einer retrospektiven Chart-Review-Studie an 57 PROS-Patienten im Alter von 2 Jahren und älter untersucht, die Vijoice im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms erhielten. Geeignete Patienten wiesen klinische Manifestationen von PROS auf, die vom behandelnden Arzt als schwerwiegend oder lebensbedrohlich und behandlungsbedürftig eingestuft wurden, und hatten dokumentierte Nachweise einer Mutation im PIK3CA-Gen.

EPIK-P1 umfasste 18 erwachsene Patienten, bei denen die empfohlene Vijoice-Dosis 250 mg betrug. Die Studie umfasste auch 39 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), von denen 35 die empfohlene Anfangsdosis von 50 mg Vijoice erhielten. Fünfundzwanzig Prozent (25,6 %) der pädiatrischen Patienten benötigten während der Studie mindestens eine Erhöhung der Vijoice-Dosis.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie lag das Alter der Patienten im Median bei 14 Jahren (Spanne: 2 bis 50 Jahre). 19,3 % der Patienten waren zwischen 2 und < 6 Jahre alt, 21,1 % waren zwischen 6 und < 12 Jahre alt, 28,1 % waren zwischen 12 und < 18 Jahre alt und 31,6 % waren $\geq$ 18 Jahre alt; 57,9 % waren weiblich. Von den aufgenommenen Patienten bestand bei 93,0 % ein angeborener Überwuchs und bei 7,0 % ein in der frühen Kindheit einsetzender Überwuchs. Die Patienten wiesen heterogene Manifestationen des PROS auf, darunter angeborener lipomatöser Überwuchs, vaskuläre Fehlbildungen, epidermale Nävi, Skelett-/Wirbelsäulenanomalien oder Skoliose (CLOVES; 73,7 %), Megalenzephalie-Kapillarfehlbildungen-Polymikrogyrie (MCAP; 14,0 %), Klippel-Trénaunay-Syndrom (KTS; 8,8 %), infiltrierende Lipomatose des Gesichts (FIL; 5,3 %), Megalenzephalie-Kapillarfehlbildungen (MCM; 1,8 %) und andere (3,5 %). Sieben Prozent (7,0 %) der Patienten wiesen gleichzeitig Manifestationen von CLOVES und MCAP auf.

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Vijoice betrug 18,1 Monate (Spanne: 3,4 bis 49,9 Monate) bei allen Patienten, 19,2 Monate (Spanne: 8 bis 49,9 Monate) bei erwachsenen Patienten und 18 Monate (Spanne: 3,4 bis 41,8 Monate) bei pädiatrischen Patienten. Neunundsiebzig Prozent (78,9 %) aller Patienten, 83,3 % der erwachsenen Patienten und 76,9 % der pädiatrischen Patienten erhielten Vijoice über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten.

Der Hauptwirksamkeitsendpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit radiologischem Ansprechen in Woche 24, bestimmt durch eine unabhängige zentrale radiologische Bewertung (*independent central radiology review*, ICRR), definiert als eine Verringerung der Summe des messbaren Volumens der Zielläsionen (1 bis 3 Läsionen) um $\geq$ 20 % gegenüber dem Ausgangswert, vorausgesetzt, dass keine der einzelnen Zielläsionen eine Zunahme von $\geq$ 20 % gegenüber dem

Ausgangswert aufwies und keine Progression von Nicht-Zielläsionen sowie keine neuen Läsionen auftraten.

Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR), definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Datum des ersten dokumentierten Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes aus beliebigen Gründen.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Erwachsene, pädiatrische sowie für alle Patienten sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Primäranalyse wurde an einer Teilgruppe der Wirksamkeitspopulation (N = 37) durchgeführt, die 32 Patienten ohne fehlendes Ansprechen in Woche 24 umfasste (Complete-Case-Analyse).

Tabelle 9 Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in EPIK-P1

Wirksamkeitsparameter	Erwachsene Patienten	Pädiatrische Patienten	Alle Patienten
Primäranalyse^{1, 2}			
Responder in Woche 24, % (n/N) ³ 95%-KI	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Dauer des Ansprechens (DoR)			
Median in Monaten (Spanne)	n.e. (2,8+; 29,7+)	n.e. (0,03+; 42,9+)	n.e. (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 Monate	40	71	58
% ≥ 12 Monate	20	71	50
n.e.: nicht erreicht +: zensierte Beobachtung ¹ Zu Studienbeginn hatten 81 % der Patienten 1 Zielläsion, 16 % hatten 2 Zielläsionen und 3 % hatten 3 Zielläsionen. ² Wie durch ICRR festgelegt.			

Zwei pädiatrische Patienten mussten sich aufgrund des Fortschreitens der klinischen Erkrankung (nicht radiologisch bestätigt) nach Woche 24 eines operativen Eingriffs unterziehen. Während der Studie entwickelte kein Patient unter der Behandlung mit Vioice eine neue Läsion. Am Ende der Studie erhielten 91,2 % aller Patienten (88,9 % der erwachsenen Patienten und 92,3 % der pädiatrischen Patienten) weiterhin Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 ist eine multizentrische, unverblindete Interventionsstudie der Phase II (vorangegangen war eine retrospektive nicht-interventionelle Phase) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen Komplikationen von PROS, die im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms mit Vioice behandelt wurden, an EPIK-P1 teilgenommen hatten und nach Ende von EPIK-P1 weiterhin mit Alpelisib behandelt wurden. Es handelte sich hierbei in erster Linie um eine Sicherheitsstudie, die einige Wirksamkeitsendpunkte als sekundäre Endpunkte umfasste. Die mediane Behandlungsdauer mit Vioice betrug 6,7 Jahre (Spanne: 0,4 bis 9,5 Jahre).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vioice eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von PROS gemäß dem pädiatrischen Prüfplan (*paediatric investigation plan*, PIP) P/0412/2022 für das zugelassene Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Alpelisib-Filmtabletten wurde bei Patienten ab 2 Jahren mit PROS unter einer oralen Dosierung von 50 mg bis 250 mg täglich unter Nahrungsaufnahme untersucht.

Resorption

Nach oraler Anwendung von Alpelisib zu einer Mahlzeit betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) 3,0 Stunden. Nahrung beeinflusst die Resorption von Alpelisib bei hohen Dosen, daher sollte Vioice unmittelbar nach einer Mahlzeit und jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

Relative Bioverfügbarkeit

Eine zerstoßene Filmtablette, die in Wasser als Suspension zum Einnehmen verabreicht wird, hat sich nicht als bioäquivalent zu einer intakten Filmtablette erwiesen. In einer Vergleichsstudie zur relativen Bioverfügbarkeit bei einer im Rahmen onkologischer Behandlungen empfohlenen Dosis von 300 mg zeigte die zur Suspension zerstoßenen Tabletten jedoch eine ähnliche Exposition wie die intakten Tabletten ($C_{\max}$ -Verhältnis 1,00; AUC-Verhältnis 0,96), was darauf hindeutet, dass es keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gibt.

Alpelisib 50 mg Granulat ist nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit bioäquivalent zu Alpelisib 50 mg Filmtabletten, was darauf hindeutet, dass es keinen klinisch relevanten Unterschied hinsichtlich der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Resorption von Alpelisib aus diesen beiden Darreichungsformen gibt, wenn sie zu einer Mahlzeit verabreicht werden.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Resorption von Alpelisib wird bei hohen Dosen durch Nahrung beeinflusst. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib, wie es im Rahmen onkologischer Behandlungen empfohlen wird, führte eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit bei gesunden erwachsenen Probanden im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer Zunahme der AUC_{inf} um 73 % und der $C_{\max}$ um 84 %, während eine fett- und kalorienarme Mahlzeit zu einer Zunahme der AUC_{inf} um 77 % und der $C_{\max}$ um 145 % führte. Mögliche Ursache für den Einfluss der Nahrungsaufnahme ist die erhöhte gastrointestinale Löslichkeit, die durch die Abgabe von Gallenflüssigkeit in Reaktion auf die Nahrungsaufnahme unabhängig vom Fett- und Kaloriengehalt der Mahlzeit verursacht wird.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Alpelisib als Granulat zusammen mit einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit, wurde im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand kein klinisch relevanter Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Pharmakokinetik von Alpelisib beobachtet.

Verteilung

Alpelisib bindet mäßig stark an Proteine mit einer freien Fraktion von 10,8 %, unabhängig von der Konzentration. Alpelisib war zu gleichen Teilen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma verteilt, wobei das mittlere Blut-zu-Plasma-Verhältnis *in vivo* bei 1,03 lag. Da Alpelisib ein Substrat für humane Effluxtransporter ist, ist nicht zu erwarten, dass die Blut-Hirn-Schranke beim Menschen überwunden wird. Das Verteilungsvolumen von Alpelisib im Steady State nach oraler Gabe (V_{ss}/F) wird mittels populationspharmakokinetischer Modelle bei einer Referenzpatientin mit PROS (weiblich, normale Nierenfunktion, 61 kg) auf ca. 136 Liter geschätzt.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Abbau mittels chemischer und enzymatischer Amidhydrolyse hauptsächlich über die Hydrolysierung zum Metaboliten BZG791 erfolgt, gefolgt von CYP3A4-vermittelter Hydroxylierung. Die Hydrolyse von Alpelisib erfolgt systemisch sowohl über chemische Zersetzungsprozesse als auch über enzymatische Hydrolyse durch ubiquitär exprimierte, hochkapazitive Enzyme (Esterasen, Amidasen, Cholinesterase), die nicht auf die Leber beschränkt

sind. Über CYP3A4 katalysierte Metabolite und Glucuronide machten ~ 15 % der Dosis aus; BZG791 stand für ~ 40-45 % der Dosis. Der Rest der Dosis, der als unverändertes Alpelisib im Urin und den Faeces gefunden wurde, wurde entweder als Alpelisib ausgeschieden oder nicht resorbiert.

Elimination

Die aus populationspharmakokinetischen Modellen abgeleitete Halbwertszeit von Alpelisib betrug bei einer Referenzpatientin mit PROS (weiblich, normale Nierenfunktion, 61 kg) 7,7 Stunden.

In einer Massenbilanz-Studie beim Menschen wurden Alpelisib und dessen Metabolite nach oraler Gabe primär in den Faeces (81,0 %) als Alpelisib oder zum Metaboliten BZG791 umgewandelt gefunden. Die Ausscheidung in den Urin spielt eine untergeordnete Rolle (13,5 %), wobei unverändertes Alpelisib 2 % ausmacht. Nach einer oralen Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Alpelisib wurden innerhalb von 8 Tagen 94,5 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik war nach Nahrungsaufnahme im Dosisbereich von 30 bis 450 mg hinsichtlich Dosis und Zeit linear. Nach wiederholter Gabe ist die Alpelisib-Exposition (AUC) im Steady State nur geringfügig höher als nach einer Einzeldosis, wobei bei täglicher Dosisgabe eine durchschnittliche Akkumulation um den Faktor 1,3 bis 1,5 beobachtet wird.

Metabolische Wechselwirkung

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2B6-Substrate

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion gezeigt, wenn eine gleichzeitige wiederholte Gabe von 300 mg Alpelisib mit einer Einzeldosis eines Cocktails von sensitiven Substraten von CYP3A4 (Midazolam), CYP2C8 (Repaglinid), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP2B6 (Bupropion) verabreicht wurde. Die Daten zum CYP2B6-Substrat (Bupropion) sollten wegen der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht interpretiert werden.

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von S-Warfarin führte bei Gesunden die gleichzeitige Gabe eines CYP2C9-Substrats (S-Warfarin) und wiederholten Dosen von 300 mg Alpelisib im Steady State zu einer erhöhten Exposition von S-Warfarin um durchschnittlich 34 % bzw. um 19 % für AUC_{inf} und C_{max}. Dies zeigt an, dass Alpelisib ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 ist.

In einer Studie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu Wechselwirkungen mit dem sensitiven CYP3A4- und P-gp-Substrat Everolimus nahm die AUC um 11,2 % ab. Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten lassen keine klinisch bedeutsame Änderung erwarten.

CYP3A4-Induktoren

In einer Drug-Drug-Interaction-Studie zur gemeinsamen Gabe von Alpelisib und Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, wurde eine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Alpelisib und starken CYP3A4-Induktoren bestätigt (siehe Abschnitt 4.5).

Transportervermittelte Wechselwirkungen

Den vorliegenden *In-vitro*-Daten zufolge kann die Inhibition des renalen organischen Anionentransporters OAT3 durch Alpelisib (und/oder durch dessen Metaboliten BZG791) in der therapeutischen Dosis nicht ausgeschlossen werden.

Alpelisib zeigte *in vitro* nur eine schwache Hemmung von ubiquitär exprimierten Effluxtransportern (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-Transportern an der Leberpforte (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) und SLC-Transportern in der Niere (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Da die systemischen Konzentrationen der ungebundenen Fraktion im Steady State (oder die Konzentrationen an der Leberpforte) sowohl bei der humantherapeutischen Dosis als auch der maximal verträglichen Dosis

signifikant niedriger sind als die experimentell bestimmten Hemmkonstanten der ungebundenen Fraktion oder der IC_{50} , ist die Hemmung klinisch nicht von Bedeutung. Wegen der hohen Konzentrationen von Alpelisib im intestinalen Lumen kann eine Wirkung auf intestinales P-gp und BCRP nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Besondere Patientengruppen

Einfluss von Alter und Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen auf der Grundlage von Daten von erwachsenen Krebspatienten sowie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PROS ergaben, dass die Auswirkungen von Alter und Geschlecht auf die systemische Exposition gegenüber Alpelisib voraussichtlich keine Dosisanpassung erfordern.

Einfluss des Körpergewichts

Populationspharmakokinetische Analysen auf der Grundlage von Daten von erwachsenen Krebspatienten sowie von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PROS deuten darauf hin, dass die scheinbare Clearance und das Verteilungsvolumen von Alpelisib mit dem Körpergewicht zunehmen. Folglich ist ein geringeres Körpergewicht bei gleicher Dosis mit einer höheren systemischen Exposition verbunden, während ein höheres Körpergewicht mit einer geringeren Exposition einhergeht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten wird das Ausmaß dieses Effekts als klinisch nicht relevant angesehen und rechtfertigt keine Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten mit PROS.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die bei pädiatrischen Patienten mit PROS beobachteten pharmakokinetischen Daten im Steady State deuten auf einen deutlichen Einfluss des Körpergewichts auf die Alpelisib-Exposition hin. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die einmal täglich mit 50 mg Alpelisib behandelt wurden, sank die mittlere AUC_{24h} im Steady State von etwa 7 250 ng·h/ml bei Patienten < 30 kg auf 2 540 ng·h/ml bei Patienten ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ ige Abnahme), während die mittlere $C_{max,ss}$ von etwa 747 ng/ml auf 300 ng/ml sank ($\approx 60\%$ ige Abnahme).

Die Pharmakokinetik von Alpelisib wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren nicht untersucht.

Ältere Patienten

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Krebspatienten und Patienten mit PROS, die 174 Krebspatienten im Alter von 65 Jahren oder älter, mit einem Höchstalter von 87 Jahren, umfasste, wird kein klinisch relevanter Einfluss des Alters auf die systemische Exposition von Alpelisib vorhergesagt. Es sind keine pharmakokinetischen Daten für ältere Patienten mit PROS verfügbar.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetische Analyse von Daten erwachsener Krebspatienten sowie erwachsener und pädiatrischer Patienten mit PROS, darunter 542 kaukasische Patienten, 107 asiatische Patienten, 12 Schwarze oder afroamerikanische Patienten, 21 Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeiten und 15 Patienten unbekannter Herkunft, ergab keinen klinisch relevanten Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Exposition gegenüber Alpelisib.

Die populationspharmakokinetische Analyse von Daten erwachsener Krebspatienten sowie erwachsener und pädiatrischer Patienten mit PROS, darunter 105 Patienten hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft, 523 Patienten nicht von hispanischer oder lateinamerikanischer Herkunft und 69 Patienten unbekannter Herkunft, ergab keinen klinisch relevanten Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Exposition gegenüber Alpelisib.

Leberfunktionsstörung

Eine pharmakokinetische Studie an erwachsenen Teilnehmern mit normaler oder eingeschränkter Leberfunktion ergab, dass eine mittelschwere und schwere Leberfunktionsstörung keinen klinisch

relevanten Einfluss auf die Exposition gegenüber Alpelisib hat (siehe Abschnitt 4.2). Bei Teilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung war die maximale Alpelisib-Exposition vergleichbar mit derjenigen bei gesunden Teilnehmern ($C_{\max}$ GMR [geometrisches Mittelwertverhältnis] = 1,00) und die Gesamtexposition gegenüber Alpelisib war um etwa 26 % höher (AUC_{last} GMR = 1,26; AUC_{inf} GMR = 1,25).

Nierenfunktionsstörung

Die populationspharmakokinetische Analyse von Daten erwachsener Krebspatienten sowie erwachsener und pädiatrischer Patienten mit PROS, darunter 433 Patienten mit normaler Nierenfunktion ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/(CLcr $\geq 90 \text{ ml/min}$), 198 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($eGFR$ 60 bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/(CLcr 60 bis $< 90 \text{ ml/min}$) und 66 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR$ 30 bis $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), zeigt, dass eine leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Alpelisib hat, der eine Dosisanpassung erforderlich machen würde. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Mehrheit der beobachteten Wirkungen von Alpelisib waren mit der pharmakologischen Aktivität von Alpelisib als p110 α -spezifischer Hemmer des PI3K-Signalwegs verbunden, z. B. die zu Hyperglykämie führende Beeinflussung der Glukosehomöostase und das Risiko für erhöhten Blutdruck. Knochenmark, Lymphgewebe, Pankreas und einige Reproduktionsorgane beider Geschlechter waren die Hauptzielorgane für unerwünschte Ereignisse. In 4- bzw. 13-wöchigen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an 8 bis 10 Wochen alten Ratten wurden degenerative Effekte an den Schneidezähnen und den Wachstumsfugen der Knochen beobachtet. In 4-wöchigen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung lagen die Expositionswerte bei der Dosis ohne beobachtbare schädliche Wirkung (*no observed adverse effect level*, NOAEL) um das 1,3- bzw. 2,5-Fache über der geschätzten Exposition (AUC) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten bei der empfohlenen Dosis von 250 bzw. 50 mg/Tag. In 13-wöchigen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung lagen die Expositionswerte um das 0,2- bzw. 0,3-Fache über der geschätzten Exposition (AUC) bei erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten bei der empfohlenen Dosis von 250 bzw. 50 mg/Tag. Wirkungen auf das Knochenmark, die Wachstumsfugen der Knochen, die Schneidezähne und das lymphoide Gewebe klangen im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung wieder ab. Die Wirkungen auf Pankreas und Reproduktionsorgane bildeten sich nicht vollständig zurück, zeigten aber Besserungstendenzen. Explorative Studien an Ratten zeigten Evidenz für entzündliche Hautveränderungen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei klinisch relevanten Dosen, basierend auf der AUC, unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Kardiovaskuläre Sicherheitspharmakologie

In vitro wurde eine Inhibierung der hERG-Kanäle gezeigt (IC_{50} von 9,4 μM , entsprechend ca. 4,2 $\mu\text{g/ml}$ freiem Wirkstoff) bei Konzentrationen, die etwa 21- bzw. 31-mal höher waren als die geschätzte maximale (Spitzen-)Plasmakonzentration von ungebundenem Alpelisib beim Menschen unter den empfohlenen maximalen Alpelisib-Dosen für Erwachsene und Kinder von 250 mg/Tag (Erwachsene) bzw. 50 mg/Tag (Alter von 2 bis 5 Jahre). Bei Hunden wurden keine relevanten elektrophysiologischen Effekte beobachtet.

Kanzerogenität und Genotoxizität

Alpelisib erwies sich in einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten bei täglicher oraler Gabe per Magensonde in Dosen bis zu 4 mg/kg (etwa 0,3-fache klinische Exposition bei Patienten unter der höchsten empfohlenen Dosis von 250 mg/Tag, basierend auf der AUC) als nicht kanzerogen.

Die Ergebnisse der genotoxischen *In-vitro*-Standard-Studien mit Alpelisib waren negativ. In einer Toxizitätsstudie an Ratten mit wiederholter Gabe und integrierter Mikronukleus-Analyse erwies sich

Alpelisib bis zu einem Expositions-niveau, das ungefähr 2,6- bzw. 5,0-mal so hoch wie die beim Menschen abgeschätzte Exposition (AUC) durch die empfohlene Alpelisib-Dosis von 250 bzw. 50 mg/Tag war, als nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass die orale Gabe von Alpelisib während der Organogenese embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen hat. Bei Ratten und Kaninchen kam es nach pränataler Exposition gegenüber Alpelisib bereits bei Expositionen unterhalb der zu erwartenden durchschnittlichen Exposition bei erwachsenen Patienten, die mit 250 mg/Tag Alpelisib behandelt werden, zu einer erhöhten Inzidenz von Prä- und Postimplantationsverlusten, geringeren Gewichten der Föten, und einer erhöhten Inzidenz fetaler Anomalien (vergrößerte Gehirnventrikel, verringerte Verknöcherung, Skelettmissbildungen), was auf eine mögliche klinische Relevanz hindeutet.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei klinisch relevanten Dosen, basierend auf der AUC, unerwünschte Effekte an den Reproduktionsorganen festgestellt, z. B. vaginale oder Uterus-Atrophie, Veränderungen des Östrogenzyklus bei Ratten, Abnahme des Prostata- und Hodengewichtes bei Ratten und Hunden und Prostata-Atrophie bei Hunden.

Bei Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten wurden ähnliche Effekte beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden bei einem Expositions-niveau (AUC), das ungefähr doppelt so hoch wie die empfohlene Tagesdosis von 250 mg für Erwachsene war, vermehrte Prä- und Postimplantationsverluste beobachtet, die zu einer verminderten Anzahl an Implantationen und lebenden Embryonen führte. Bei männlichen Tieren wurden bei einem Expositions-niveau, das ungefähr gleich hoch wie die beim Menschen abgeschätzte Exposition (AUC) durch die empfohlene Tagesdosis von 250 mg für Erwachsene war, die Fertilität und Reproduktionsleistung, einschließlich Spermienanzahl und Motilitätsparameter, nicht beeinträchtigt. Jedoch war bei einem Expositions-niveau (AUC), das ungefähr gleich hoch oder niedriger als die Erwachsenenendosis von 250 mg/Tag für den Menschen war, das Gewicht der akzessorischen Drüsen (Samenbläschen, Prostata) reduziert und korrelierte mikroskopisch mit einer Atrophie und/oder verminderter Sekretion der Prostata bzw. der Samenbläschen.

Phototoxizität

In einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest an der Fibroblastenzelllinie 3T3 von Balb/c-Mäusen zeigte Alpelisib kein relevantes phototoxisches Potenzial.

Studien an Jungtieren

In einer 9-wöchigen Studie zur juvenilen Toxizität an Ratten, die mit 7 Tage alten Tieren begonnen wurde, führte das NOAEL von 6 mg/kg/Tag zu niedrigeren Expositionswerten (AUC) als bei pädiatrischen Patienten bei der empfohlenen Dosis von 50 mg/Tag. Bei einer Dosis von 20 mg/kg/Tag (das 2,2 bis 4,2-Fache der geschätzten Exposition (AUC) bei pädiatrischen Patienten bei der empfohlenen Dosis von 50 mg/Tag) wurden unerwünschte und irreversible Effekte auf die Niere beobachtet, darunter eine minimale bis mäßige Zunahme vaskulärer/perivaskulärer extrazellulärer Matrixablagerungen in kleinen Gefäßen sowie eine minimale bis mäßige tubuläre Degeneration/Regeneration in der Nierenpapille und im Nierenmark. Am Ende der Erholungsphase wurden entsprechend minimal erhöhte Harnstoffstickstoffkonzentrationen beobachtet. Aufgrund interspezifischer Vergleiche der postnatalen Nierenentwicklung ist nicht davon auszugehen, dass diese Effekte für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren klinisch relevant sind.

Zudem wurden bei einer Dosis von 20 mg/kg/Tag ein geringeres Körpergewicht, eine geringere Gewichtszunahme, eine verzögerte Geschlechtsreife bei den Männchen sowie eine verkürzte Oberschenkelknochenlänge beobachtet. Es wurden keine histopathologischen Befunde im Knochen (einschließlich der Wachstumsfuge) berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hypromellose (E 464)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PET/Al/PE(Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen)-Folienbeutel.

Packungen mit 28 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Granulats zum Einnehmen

Patienten, denen eine Tagesdosis von 50 mg verschrieben wurde, sollte Vijoice Granulat auf eine der folgenden Arten verabreicht werden:

- Den Inhalt eines Beutels direkt auf die Zunge geben und mit etwa 50 bis 150 ml Wasser schlucken. Bei Bedarf den Mund mit zusätzlichem Wasser ausspülen und schlucken, um sicherzustellen, dass keine Partikel im Mund zurückbleiben.
- Den Inhalt eines Beutels in einen Becher geben. 5 bis 15 ml eines Getränks (ausschließlich Wasser, Milch oder Apfelsaft) oder weiche Nahrung (ausschließlich Apfelmus oder Joghurt) hinzugeben und die Mischung sofort verabreichen. Spülen Sie den Becher mit etwa 10 bis 40 ml desselben Getränks oder derselben weichen Nahrung aus. Die Mischung sofort verabreichen und sicherstellen, dass die gesamte Dosis verabreicht wird. Falls Partikel zurückbleiben, den Vorgang wiederholen, bis die volle Dosis verabreicht wurde.

Die Mischung ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 2 Stunden nach ihrer Zubereitung verabreicht wird.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Granulats über eine Ernährungssonde

Bei Patienten, die nicht schlucken können, kann Vijoice über eine Ernährungssonde verabreicht werden. Vijoice Granulat wird über eine Nasensonde aus Silikon oder Polyurethan mit einem Durchmesser von 8–12 Ch (maximale getestete Sondenlänge: 160 cm) oder über eine Magensonde aus

Silikon mit einem Durchmesser von 12–24 Ch (maximale getestete Sondenlänge: 3,5 cm) verabreicht (siehe Abschnitt 4.2).

Vijoice Granulat sollte wie folgt zubereitet und angewendet werden:

- Den Inhalt eines Beutels in einen Becher geben. 20 ml Wasser zugeben und mit einem Löffel umrühren, bis eine Mischung entsteht. Die Mischung ausschließlich mit Wasser zubereiten.
- Ziehen Sie die Mischung unmittelbar nach der Zubereitung aus dem Becher in eine Spritze auf und verabreichen Sie sie über die Ernährungssonde.
- Nach Verabreichung des Granulats über die Ernährungssonde geben Sie 20 ml Wasser in denselben Becher. Rühren Sie die Flüssigkeit mit demselben Löffel um, um eventuell verbliebene Partikel wieder aufzuwirbeln. Ziehen Sie den Inhalt des Bechers in dieselbe Spritze auf und verabreichen Sie ihn über die Ernährungssonde. Falls Partikel zurückbleiben, wiederholen Sie diesen Schritt.
- Die Mischung ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 60 Minuten nach ihrer Zubereitung verabreicht wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2042/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten