

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten
Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten
Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg alpelisib.

Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg alpelisib.

Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg alpelisib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, convexe filmomhulde tablet met schuine randen, bedrukt met “C7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde. De diameter bedraagt ongeveer 7 mm.

Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten

Donkergele, ovale, convexe filmomhulde tablet met schuine randen, bedrukt met “Y7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde. De diameter bedraagt ongeveer 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten

Vaalgele, ovale, convexe filmomhulde tablet met schuine randen, bedrukt met “CL7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde. De diameter bedraagt ongeveer 16 mm x 7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vijoice is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder met ernstige of levensbedreigende manifestaties van PIK3CA-gerelateerd overgroeispectrum (PROS) die systemische therapie nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Vioice dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PROS.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis bij volwassen patiënten is 250 mg eenmaal daags. De behandeling moet worden stopgezet indien ziekteprogressie, verergering van PROS-gerelateerde symptomen of onaanvaardbare toxiciteit optreden, zoals beoordeeld door de behandelend arts.

Pediatrische patiënten (2 tot jonger dan 18 jaar)

De aanbevolen aanvangsdosis bij pediatrische patiënten is 50 mg eenmaal daags. De behandeling moet worden stopgezet indien ziekteprogressie, verergering van PROS-gerelateerde symptomen of onaanvaardbare toxiciteit optreden, zoals beoordeeld door de behandelend arts.

Bij pediatrische patiënten ≥ 6 jaar dient na 24 weken behandeling met Vioice 50 mg eenmaal daags een dosisverhoging tot 125 mg eenmaal daags te worden overwogen voor optimalisatie van de respons (klinisch/radiologisch). Wanneer een pediatrische patiënt 18 jaar wordt, dient een geleidelijke verhoging van de dosis tot 250 mg te worden overwogen. Aanbevolen dosisverhogingen per leeftijdsgroep staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1 Aanbevolen dosisniveaus voor pediatrische patiënten (2 tot jonger dan 18 jaar)

Patiënt leeftijd (jaren)	Aanvangsdosis	Dosisverhoging
2 tot < 6	50 mg eenmaal daags	Niet van toepassing
6 tot < 18	50 mg eenmaal daags	125 mg eenmaal daags

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, kan deze direct na eten binnen 9 uur na het gebruikelijke tijdstip van toediening worden ingenomen. Na meer dan 9 uur moet de dosis voor die dag worden overgeslagen. De volgende dag moet de dosis op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Braken

Als de patiënt braakt na het innemen van de dosis, mag de patiënt geen extra dosis innemen op die dag en moet de patiënt de volgende dag het gebruikelijke doseringsschema hervatten op het gebruikelijke tijdstip.

Dosisaanpassingen

Voor de behandeling van ernstige of onverdraagbare geneesmiddelbijwerkingen (ADR's) kan het nodig zijn de behandeling met Vioice tijdelijk te onderbreken, de dosering te verlagen en/of de behandeling te staken.

De aanbevolen dosisverlagingen van Vioice bij ADR's bij volwassen en pediatrische patiënten staan vermeld in Tabel 2.

Tabel 2 Aanbevelingen voor dosisverlaging van Vijoice voor ADR's bij volwassen en pediatrische patiënten

Actie	Dosis Vijoice voorafgaand aan dosisverlaging	Dosis Vijoice verlaagd
Volwassen patiënten		
Eerste dosisverlaging	250 mg eenmaal daags	125 mg eenmaal daags
Tweede dosisverlaging	125 mg eenmaal daags	50 mg eenmaal daags
Pediatrische patiënten		
Dosisverlaging	125 mg eenmaal daags	50 mg eenmaal daags
	50 mg eenmaal daags	Niet van toepassing

Vijoice moet worden stopgezet bij volwassenen of pediatrische patiënten die 50 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen.

De tabellen 3 tot 6 geven een overzicht van de aanbevelingen voor onderbreking, verlaging of stopzetting van de dosering van Vijoice bij de behandeling van specifieke ADR's. Het klinisch oordeel van de behandelend arts, inclusief een bevestiging van laboratoriumwaarden (indien noodzakelijk geacht), dient richting te geven aan het behandelingsplan voor elke patiënt op basis van een beoordeling van de voordelen en risico's voor die bepaalde patiënt.

Hyperglykemie

Overleg met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie dient altijd te worden overwogen en wordt aanbevolen voor patiënten die prediabetisch zijn of degenen met een nuchtere glucosewaarde (NG) > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l, een body mass index (BMI) ≥ 30 of een leeftijd ≥ 75 jaar.

Voor patiënten met diabetes dient altijd overleg plaats te vinden met een diabetoloog of een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.

Tabel 3 Dosisaanpassing en behandeling bij hyperglykemie

Nuchtere glucosewaarden (NG) ¹	Aanbeveling voor volwassen en pediatrische patiënten
Dosisaanpassing en behandeling dienen uitsluitend te worden gebaseerd op NG-waarden (plasma/bloed).	
Graad 1 > ULN*-160 mg/dl of > ULN -8,9 mmol/l	Aanpassing van de dosis Vijoice is niet nodig. Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren ² .
Graad 2 > 160-250 mg/dl of > 8,9-13,9 mmol/l	Aanpassing van de dosis Vijoice is niet nodig. Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren ² . Volwassen patiënten: - Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte orale antidiabetica^{2,3}, de dosis Vijoice verlagen met 1 dosisniveau en de specifieke aanbevelingen voor de NG-waarde opvolgen. Pediatrische patiënten: - Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte orale antidiabetica^{2,3}, Vijoice onderbreken tot verbetering tot graad ≤ 1, Vijoice hervatten met 50 mg en de specifieke aanbevelingen voor de NG-waarde opvolgen.

Graad 3 > 250-500 mg/dl of > 13,9-27,8 mmol/l	Vijoice onderbreken. Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren² en aanvullende antidiabetica zoals insuline³ overwegen gedurende 1-2 dagen tot de hyperglykemie verdwenen is, zoals klinisch geïndiceerd. Intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor verstoorde elektrolytenbalans / ketoacidose / hyperosmolaire stoornissen). Volwassen patiënten: - Als NG binnen 3 tot 5 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, Vijoice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. - Als NG binnen 3 tot 5 dagen niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, wordt overleg met een professionele zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie aanbevolen. - Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l na behandeling met geschikte antidiabetica^{2,3}, definitief stoppen met de behandeling met Vijoice. Pediatrische patiënten: - Als NG binnen 3 tot 5 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, Vijoice hervatten met 50 mg. - Als NG binnen 3 tot 5 dagen niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, wordt overleg met een arts met expertise in de behandeling van hyperglykemie aanbevolen om te bepalen of de behandeling met Vijoice moet worden hervat of definitief stopgezet. - Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l na behandeling met geschikte antidiabetica^{2,3}, definitief stoppen met de behandeling met Vijoice. - Als hyperglykemie terugkeert met graad ≥ 3, overweeg dan definitief te stoppen met Vijoice.
Graad 4 > 500 mg/dl of > 27,8 mmol/l	Vijoice onderbreken. Behandeling met geschikte antidiabetica starten of intensiveren^{2,3} (intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen [bijv. interventie voor verstoorde elektrolytenbalans / ketoacidose / hyperosmolaire stoornissen]); NG opnieuw controleren binnen 24 uur en op klinische indicatie. - Als NG daalt tot ≤ 500 mg/dl of $\leq 27,8$ mmol/l, dan de specifieke aanbevelingen voor NG-waarde graad 3 opvolgen. - Als NG > 500 mg/dl of > 27,8 mmol/l wordt bevestigd, Vijoice behandeling definitief stopzetten.
*ULN: <i>upper limit of normal</i> (bovengrens van normaal) ¹ Nuchtere glucosewaarden (NG) weerspiegelen de gradering van hyperglykemie volgens CTCAE-versie 4.03; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. ² Toepasselijke antidiabetica, zoals metformine bij patiënten ≥ 10 jaar, SGLT2-remmers of insuline-sensitizers (zoals thiazolidinedionen of dipeptidylpeptidase-4-remmers) bij volwassen patiënten, moeten worden gestart en de betreffende voorschrijfinformatie moet worden doorgenomen voor aanbevelingen ten aanzien van dosering en dosistitratie, inclusief lokale richtlijnen voor de behandeling van diabetes. ³ Zoals aanbevolen in het 'compassionate use'-programma (CUP), kan insuline gedurende 1-2 dagen worden gebruikt tot de hyperglykemie verdwenen is. Dit is echter in het merendeel van de gevallen van alpelisib-geïnduceerde hyperglykemie mogelijk niet noodzakelijk, gezien de korte halfwaardetijd van alpelisib en de verwachting dat de glucosespiegel zal normaliseren na onderbreking van de behandeling met Vijoice.	

Rash

Bij de start van de behandeling met Vijoice kan profylactische toediening van orale antihistaminica worden overwogen. Verder worden antihistaminica aanbevolen om symptomen van rash (huiduitslag) te behandelen.

Behandeling met topische corticosteroïden dient te worden gestart bij de eerste tekenen van rash, en systemische corticosteroïden dienen te worden overwogen voor matige tot ernstige rash. Afhankelijk van de ernst van de rash kan het nodig zijn de dosering van Vioice te verlagen of de behandeling met Vioice te onderbreken of te staken, zoals is beschreven in tabel 4. Als de diagnose een ernstige huidreactie (*severe cutaneous adverse reaction* - SCAR) blijkt te zijn, moet de behandeling met Vioice definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Tabel 4 Dosisaanpassing en behandeling bij rash

Graad¹	Aanbeveling voor volwassen en pediatrische patiënten²
Alle graden	Overleg met een dermatoloog dient altijd te worden overwogen.
Graad 1 (< 10% BSA* met actieve huidtoxiciteit)	Aanpassing van de dosis Vioice is niet nodig. Behandeling met topische corticosteroïden starten. Toevoegen van orale antihistaminica overwegen om symptomen te behandelen. Als actieve rash niet binnen 28 dagen na de gepaste behandeling is verbeterd, voeg dan een lage dosis van een systemisch corticosteroïd toe.
Graad 2 (10-30% BSA met actieve huidtoxiciteit)	Aanpassing van de dosis Vioice is niet nodig. Behandeling met topische corticosteroïden en orale antihistaminica starten of intensiveren. Behandeling met systemische corticosteroïden in een lage dosering overwegen. Als de rash binnen 10 dagen verbetert tot graad ≤ 1, mag het systemische corticosteroïd worden stopgezet.
Graad 3 (bijv. ernstige rash die niet op medische behandeling reageert) (> 30% BSA met actieve huidtoxiciteit)	Onderbreek Vioice en start of intensiveer de behandeling met topische/systemische corticosteroïden en orale antihistaminica. Volwassen patiënten: • Zodra de rash verbetert tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrische patiënten: • Zodra de rash verbetert tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg terwijl de behandeling met orale antihistaminica wordt voortgezet of Vioice definitief stopzetten. • Stop definitief met Vioice indien: ○ antihistaminica al gebruikt werden op het moment dat huiduitslag begint en hun dosis kan niet worden verhoogd ○ de rash terugkeert met graad ≥ 3
Graad 4 (bijv. huidaandoeningen met ernstige bulleuze huiduitslag, blaarvorming of exfoliatie) (elk percentage BSA geassocieerd met uitgebreide superinfectie, waarbij intraveneuze antibiotica zijn geïndiceerd; levensbedreigende gevolgen)	Vioice definitief stopzetten.
*BSA: <i>body surface area</i> (lichaamsoppervlak) ¹ Gradering volgens CTCAE-versie 5.0. ² Antihistaminica toegediend voorafgaand aan het optreden van rash kunnen de incidentie en ernst van rash verminderen.	

Diarree of colitis

Bij pediatrie patiënten dient overleg met een arts met ervaring in de behandeling van gastro-intestinale aandoeningen te worden overwogen.

Tabel 5 Dosisaanpassing en behandeling bij diarree of colitis

Graad¹	Aanbeveling voor volwassen en pediatrie patiënten
Graad 1	Aanpassing van de dosis Vioice is niet nodig. Geschikte medische behandeling starten en monitoren zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2	Onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1 , Vioice hervatten op hetzelfde dosisniveau. Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Volwassen patiënten²: • Bij terugkerende graad ≥ 2, onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrie patiënten²: • Bij terugkerende graad ≥ 2, onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg.
Graad 3	Onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1 . Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Volwassen patiënten^{2,3}: • Zodra verbetert tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrie patiënten^{2,3}: • Zodra verbetert tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg of Vioice definitief stopzetten. • Bij terugkerende graad ≥ 3, overweeg definitieve stopzetting van Vioice.
Graad 4	Vioice definitief stopzetten ³ .

¹ Gradering volgens CTCAE-versie 5.0.
² Bij colitis graad 2 en 3 aanvullende behandeling overwegen, zoals steroïden.
³ Bij diarree graad 3 en 4 dienen patiënten te worden behandeld volgens de lokale richtlijnen, inclusief controle van de elektrolyten, toediening van anti-emetica, antidiarroeica en/of extra vocht en elektrolytsupplementen, zoals klinisch geïndiceerd.

Tabel 6 Dosisaanpassing en behandeling bij andere toxiciteiten (exclusief hyperglykemie, rash, diarree of colitis)

Graad ¹	Aanbeveling voor volwassen en pediatrische patiënten
Graad 1 of 2	Aanpassing van de dosis Vioice is niet nodig. Geschikte medische behandeling starten en monitoren zoals klinisch geïndiceerd ^{2,3,4,5} .
Graad 3	Onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1 . Volwassen patiënten^{2,3}: • Zodra verbeterd tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrische patiënten^{4,5}: • Zodra verbeterd tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg of Vioice definitief stopzetten. • Als de ADR terugkeert bij graad ≥ 3, overweeg dan definitief te stoppen met Vioice. • Overweeg overleg met een gekwalificeerde arts met specifieke expertise op het gebied van de betreffende ADR.
Graad 4	Vioice definitief stopzetten.
¹ Gradering volgens CTCAE-versie 5.0. ² In geval van verhoogd totaalbilirubine van graad 2 bij volwassen patiënten, Vioice-behandeling onderbreken tot verbetering tot graad ≤ 1 . Als er binnen ≤ 14 dagen verbetering optreedt, behandeling hervatten op hetzelfde dosisniveau. Als er na > 14 dagen verbetering optreedt, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. ³ In geval van pancreatitis van graad 2 en 3 bij volwassen patiënten, Vioice-behandeling onderbreken tot verbetering tot graad ≤ 1 en hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Slechts één dosisverlaging is toegestaan. Als opnieuw toxiciteit optreedt, behandeling met Vioice definitief stopzetten. ⁴ In geval van verhoogd totaalbilirubine van graad 2 bij pediatriche patiënten, Vioice-behandeling onderbreken tot verbetering tot graad ≤ 1 . Als er binnen ≤ 14 dagen verbetering optreedt, behandeling hervatten op hetzelfde dosisniveau. Als er na > 14 dagen verbetering optreedt, Vioice hervatten met 50 mg (bij patiënten die doses van 125 mg of 50 mg krijgen). ⁵ In geval van pancreatitis van graad 2 en 3 bij pediatriche patiënten, Vioice-behandeling onderbreken tot verbetering tot graad < 1 en Vioice hervatten met 50 mg. Als opnieuw toxiciteit optreedt, behandeling met Vioice definitief stopzetten.	

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van het doseringsschema nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij deze populatie, aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

Leverinsufficiëntie

Op grond van een onderzoek naar leverinsufficiëntie bij volwassen proefpersonen met een normale leverfunctie of met leverinsufficiëntie is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-score A, B of C) (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Op grond van een populatiefarmacokinetische analyse bij volwassen patiënten met kanker en volwassen en pediatriche patiënten met PROS hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met lichte (eGFR 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 tot < 90 ml/min) of matige (eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met ernstige (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) nierinsufficiëntie, omdat er bij deze patiëntengroep geen ervaring is met alpelisib.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vioice bij kinderen < 2 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Vioice is voor oraal gebruik. De tabletten moeten onmiddellijk na het eten worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip (zie rubriek 5.2).

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt (ze mogen niet worden stukgekauwd of gebroken voordat ze worden doorgeslikt); ook kunnen ze worden toegediend als orale suspensie bij patiënten die geen tabletten kunnen slikken (zie rubriek 6.6).

Vioice-tabletten die gebroken, gebarsten of anderszins niet intact zijn op het moment dat de blisterverpakking wordt geopend, mogen niet worden ingenomen.

Voor patiënten die geen tabletten kunnen slikken, kan Vioice worden toegediend als sondevoeding. De filmomhulde tabletten moeten als suspensie worden bereid en toegediend via een siliconen of polyurethaan neus-maagsonde met een diameter van 5-12 Fr of via een siliconen maagsonde met een diameter van 12-24 Fr (zie rubriek 6.6).

Alternatieve farmaceutische vorm

Vioice is ook beschikbaar als 50 mg granulaat in een sachet. Vioice-granulaat mag alleen worden gebruikt om de dosis van 50 mg te bereiken; meerdere sachets of een gedeeltelijk sachet van granulaat mogen niet worden gebruikt.

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor Vioice 50 mg granulaat in sachet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem), die zich uiten in de vorm van symptomen zoals, onder andere, dyspneu, blozen, rash, koorts of tachycardie, zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met Vioice (zie rubriek 4.8). Vioice dient definitief te worden stopgezet en mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten met ernstige overgevoeligheidsreacties. Passende behandeling dient onmiddellijk te worden gestart.

Ernstige huidreacties (*severe cutaneous adverse reactions* - SCAR's)

Ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme (EM), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS), zijn opgetreden bij volwassen oncologische patiënten die werden behandeld met alpelisib en kunnen voorkomen bij patiënten die met Vioice worden behandeld.

Behandeling mag niet worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van SCAR's.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van SCAR's (bijv. een prodroom van koorts, griepachtige symptomen, mucosale laesies of progressieve huiduitslag). Als tekenen of symptomen van SCAR's optreden, dient de behandeling met Vioice te worden onderbroken totdat de etiologie van de reactie is vastgesteld. Overleg met een dermatoloog wordt aanbevolen.

Als een SCAR wordt bevestigd, dient Vioice definitief te worden stopgezet. Vioice mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten die eerder SCAR's hebben doorgemaakt. Als geen SCAR wordt bevestigd, kan het nodig zijn de dosis Vioice aan te passen, of behandeling te starten met topische of systemische corticosteroïden of orale antihistaminica zoals beschreven in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Ernstige hyperglykemie, in sommige gevallen geassocieerd met hyperglykemisch hyperosmolair niet-ketotisch syndroom (HHNKS), is waargenomen bij patiënten behandeld met Vioice (zie rubriek 4.8). Fatale gevallen van ketoacidose zijn waargenomen bij oncologische patiënten behandeld met alpelisib.

Uitgangswaarden van diabetische en prediabetische status, BMI ≥ 30 en leeftijd ≥ 75 jaar bleken risicofactoren te zijn voor hyperglykemie bij oncologische patiënten behandeld met alpelisib.

Aangezien hyperglykemie snel kan optreden na het starten van de behandeling, worden frequente zelfcontroles aanbevolen in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd. Een aanbevolen schema voor het controleren van NG wordt weergegeven in tabel 7.

Alle patiënten dienen te worden voorgelicht over veranderingen in levensstijl die hyperglykemie mogelijk reduceren (bijv. dieet en lichaamsbeweging).

Tabel 7 Schema voor NG

	Aanbevolen schema voor het controleren van NG* en HbA1c-waarden bij alle patiënten behandeld met Vioice	Aanbevolen schema voor het controleren van NG en HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 of leeftijd ≥ 75 jaar behandeld met Vioice
Tijdens de screening voordat de behandeling met Vioice wordt gestart	Op NG en HbA1c testen en de bloedglucosespiegel van de patiënt optimaliseren (zie tabel 3).	
Na het starten van de behandeling met Vioice	Eenmaal per week NG (zelf)controleren gedurende de eerste 2 weken, daarna ten minste eenmaal per 4 weken en zoals klinisch geïndiceerd, volgens de instructies van een professionele zorgverlener ¹ .	Frequenter NG (zelf)controleren gedurende tenminste 2 weken. Vervolgens doorgaan met controleren van NG, zo frequent als nodig is om de hyperglykemie te behandelen, volgens de instructies van een professionele zorgverlener ¹ .
	HbA1c dient elke 3 maanden te worden gecontroleerd, zoals klinisch geïndiceerd.	
Als zich hyperglykemie ontwikkelt na het starten van de behandeling met Vioice	Regelmatig NG controleren conform de lokale richtlijnen en in elk geval totdat NG daalt tot normale waarden.	
	Tijdens behandeling met antidiabetica doorgaan met de controle van NG, ten minste eenmaal per week gedurende 8 weken, gevolgd door eenmaal in de 2 weken, en NG controleren volgens de instructies van een professionele zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie.	
*NG: nuchtere glucose		
¹ Alle controles van glucose dienen te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts zoals klinisch geïndiceerd.		

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van hyperglykemie (bijv. overmatige dorst, vaker urineren dan gebruikelijk of een grotere hoeveelheid urine dan gebruikelijk, verhoogde eetlust met gewichtsverlies).

De veiligheid van Vioice bij patiënten met diabetes type 1 en slecht ingestelde diabetes type 2 is niet vastgesteld. Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus hebben mogelijk geïntensiverde diabetesbehandeling nodig en moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Afhankelijk van de ernst van de hyperglykemie kan het nodig zijn de behandeling met Vioice te onderbreken, de dosis te verlagen of de behandeling met Vioice te staken, zoals is beschreven in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, inclusief ernstige gevallen van pneumonitis/acute interstitiële longziekte, is opgetreden bij volwassen oncologische patiënten die met alpelisib werden behandeld en kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met Vioice. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze nieuwe of verergerende ademhalings symptomen onmiddellijk moeten melden. Bij patiënten met nieuwe of verergerende ademhalings symptomen of bij wie vermoed wordt dat ze pneumonitis hebben ontwikkeld, dient de behandeling met Vioice onmiddellijk te worden onderbroken en moet de patiënt worden onderzocht op pneumonitis. Een diagnose van niet-infectieuze pneumonitis dient te worden overwogen bij patiënten die niet-specifieke respiratoire tekenen en symptomen vertonen, zoals hypoxie, hoest, dyspneu of interstitiële infiltraten bij radiologisch onderzoek en bij wie infectieuze, neoplastische en andere oorzaken zijn uitgesloten door middel van de daarvoor geëigende onderzoeken. Vioice moet definitief worden stopgezet bij alle patiënten met bevestigde pneumonitis.

Diarree of colitis

Ernstige diarree en klinische gevolgen ervan, zoals dehydratie en acute nierschade, evenals colitis, zijn gemeld bij volwassen oncologische patiënten die met alpelisib werden behandeld en kan voorkomen bij patiënten die worden behandeld met Vioice.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op diarree en andere verschijnselen van colitis, zoals buikpijn en slijm of bloed in de ontlasting. Op basis van de ernst van de diarree of colitis kan dosisonderbreking, -verlaging of stopzetting van Vioice vereist zijn zoals beschreven in tabel 5 (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden aangeraden om met antidiarroeïca te starten, de inname van orale vloeistoffen te verhogen en hun arts op de hoogte te brengen als diarree of andere verschijnselen van colitis optreden tijdens de behandeling met Vioice. Patiënten met colitis hebben mogelijk aanvullende behandeling nodig, zoals enteraal werkende en/of systemische steroïden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met alpelisib en gedurende ten minste 1 week na het stoppen van de behandeling met alpelisib. Aangezien momenteel niet bekend is of alpelisib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen, dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken ook een barrièremethode toe te passen (zie rubriek 4.6).

Mannelijke patiënten met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of zwanger kan worden, dienen tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken in de periode dat ze alpelisib gebruiken en nog minstens 1 week na het staken van de behandeling met alpelisib (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

De langetermijneffecten van Vioice op de groei en ontwikkeling bij pediatrische patiënten van 2 tot < 18 jaar met PROS zijn niet bekend.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verhogen

Remmers van borstkankerresistentie-eiwit (Breast cancer resistance protein - BCRP)

Alpelisib is een substraat voor BCRP *in vitro*. BCRP is betrokken bij de hepatobiliaire export en intestinale secretie van alpelisib; daarom kan remming van BCRP in de lever en darmen tijdens de eliminatie leiden tot een verhoging van de systemische blootstelling aan alpelisib. Daarom is voorzichtigheid geboden en wordt controle op toxiciteit geadviseerd tijdens gelijktijdige behandeling met remmers van BCRP (bijv. ciclosporine).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verlagen

Zuurverlagende middelen

Gelijktijdige toediening van de H₂-receptorantagonist ranitidine in combinatie met een enkelvoudige 300 mg orale dosis alpelisib aanbevolen in de oncologische setting verminderde de biologische beschikbaarheid van alpelisib enigszins en verlaagde de algehele blootstelling aan alpelisib. In aanwezigheid van een vetarme en caloriearme (*low-fat low-calorie* - LFLC) maaltijd was AUC_{inf} verlaagd met gemiddeld 21% en C_{max} met 36% bij gebruik van ranitidine. In afwezigheid van voedsel was het effect uitgesprokener, met een daling van 30% voor AUC_{inf} en een daling van 51% voor C_{max} bij gebruik van ranitidine, vergeleken met de nuchtere toestand zonder gelijktijdige toediening van ranitidine. Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek bleek geen significant effect van gelijktijdige toediening van zuurverminderende middelen, waaronder protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten en antacida, op de farmacokinetiek van alpelisib. Daarom kan alpelisib gelijktijdig met zuurverminderende middelen worden toegediend, mits alpelisib onmiddellijk na het eten wordt ingenomen (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-inductoren

Toediening van 600 mg rifampicine (een sterke CYP3A4-inductor) eenmaal daags gedurende 7 dagen, gevolgd door gelijktijdige toediening van een enkele orale dosis van 300 mg alpelisib op dag 8, verlaagde de C_{max} van alpelisib met 38% en de AUC met 57% bij gezonde volwassenen (N=25). Gelijktijdige toediening van rifampicine 600 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen met alpelisib 300 mg eenmaal daags vanaf dag 8 tot dag 15 verminderde de steady-state alpelisib C_{max} met 59% en de AUC met 74%.

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-inductor verlaagt de AUC van alpelisib, wat de werkzaamheid van alpelisib kan verminderen. Gelijktijdige toediening van alpelisib met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) moet worden vermeden en de selectie van een alternatief gelijktijdig geneesmiddel voor gelijktijdig gebruik, met geen of minimaal potentieel om CYP3A4 te induceren, moet worden overwogen.

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door alpelisib kunnen worden gewijzigd

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- en CYP2B6-substraten

Er is geen dosisaanpassing nodig als alpelisib gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-substraten (bijv. everolimus, midazolam), CYP2C8-substraten (bijv. repaglinide), CYP2C9-substraten (bijv.

warfarine), CYP2C19-substraten (bijv. omeprazol). Voor CYP2B6-substraten (bijv. bupropion) zijn geen relevante veranderingen in de blootstelling waargenomen bij gelijktijdige toediening met alpelisib, maar de resultaten moeten met voorzichtigheid worden beschouwd vanwege de beperkte gegevens (zie rubriek 5.2).

In een onderzoek naar geneesmiddelinteractie werd bevestigd dat er bij gelijktijdige toediening van alpelisib en everolimus, een gevoelig CYP3A4-substraat, geen sprake is van klinisch significante PK-interacties (daling van AUC met 11,2%) tussen alpelisib en CYP3A4-substraten. Er werd geen verandering in de blootstelling aan everolimus waargenomen bij alpelisib-doses variërend van 250 tot 300 mg.

Bij gezonde proefpersonen verhoogde gelijktijdige toediening van een CYP2C9-substraat (S-warfarine) met alpelisib de blootstelling aan S-warfarine met gemiddeld 34% en 19% voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max}, vergeleken met toediening van S-warfarine alleen, wat erop wijst dat alpelisib een matige remmer van CYP2C9 is.

Stoffen die substraten van transporteiwitten zijn

In-vitro-evaluaties wezen uit dat alpelisib (en/of zijn metaboliet BZG791) het vermogen heeft om de activiteit van OAT3-geneesmiddeltransporteiwitten en intestinaal BCRP en P-gp te remmen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van alpelisib in combinatie met gevoelige substraten van deze transporteiwitten die een smalle therapeutische index vertonen, omdat alpelisib de systemische blootstelling aan deze substraten kan verhogen.

Hormonale anticonceptiva

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd waarin het geneesmiddelinteractiepotentieel tussen alpelisib en hormonale anticonceptiva werd beoordeeld.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassen gezonde vrijwilligers en oncologiepatiënten uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na het stoppen van de behandeling. Aangezien momenteel niet bekend is of alpelisib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen, dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken ook een barrièremethode toe te passen.

Mannelijke patiënten met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of zwanger kan worden, dienen tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken in de periode dat ze Vioice gebruiken en nog minstens 1 week na het staken van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van alpelisib bij zwangere vrouwen. Het werkingsmechanisme van alpelisib suggereert echter een risico op aangeboren afwijkingen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vioice mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met alpelisib noodzakelijk maakt.

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden gecontroleerd voordat de behandeling met Vioice wordt gestart.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alpelisib in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt aanbevolen dat vrouwen tijdens de behandeling en nog minstens 1 week na de laatste dosis Vioice geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van alpelisib op de vruchtbaarheid. Op grond van onderzoek bij dieren naar toxiciteit en vruchtbaarheid bij herhaalde dosering kan alpelisib de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vioice heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en wazig zien zijn waargenomen bij volwassen patiënten die met alpelisib werden behandeld en kunnen ook voorkomen bij patiënten die met Vioice worden behandeld. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze voorzichtig moeten zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als ze tijdens behandeling last hebben van vermoeidheid of wazig zien.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij volwassen patiënten die deelnamen aan retrospectieve overzichtsonderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen (van alle graden) hyperglykemie (27,8%), diarree (27,8%), hoofdpijn (22,2%), stomatitis (16,7%), alopecia (16,7%), dermatitis (16,7%), droge huid (16,7%) en misselijkheid (11,1%). Bijwerkingen van graad 3-4 waren verlaagde bloedfosfaatwaarden (11,1%), dehydratie (5,6%), verhoogd creatininegehalte in het bloed (5,6%) en verhoogde glucosewaarden (5,6%). Ernstige bijwerkingen (van alle graden) waren dehydratie (5,6%) en hyperglykemie (5,6%). De bijwerking alopecia (van alle graden) leidde tot dosisverlaging (5,6%). Bijwerkingen die leidden tot onderbreking van de behandeling (van alle graden) waren braken (5,6%), misselijkheid (5,6%), droge slijmvliezen (5,6%) en hoofdpijn (5,6%).

Bij pediatrie patiënten die deelnamen aan retrospectieve overzichtsonderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen (van alle graden) stomatitis (23,1%) en diarree (12,8%). Er zijn geen graad 3-4 bijwerkingen gemeld. Ernstige bijwerkingen (van alle graden) waren braken (2,6%) en dehydratie (2,6%). Bijwerkingen die leidden tot onderbreking van de behandeling (van alle graden) waren braken (2,6%) en dehydratie (2,6%).

De meest voorkomende bijwerkingen bij pediatrie patiënten die deelnamen aan het interventionele klinische fase II-onderzoek (van alle graden) waren buikpijn (33,7%), hoofdpijn (30,3%), diarree (28,1%) en braken (24,7%). Bijwerkingen van graad 3-4 waren verhoogde lipasewaarden (3,4%), verminderde eetlust (1,1%) en diarree (1,1%). Ernstige bijwerkingen (van alle graden) waren diarree (1,1%), hoofdpijn (1,1%) en rash (1,1%). Dosisonderbrekingen als gevolg van een bijwerking kwamen voor bij 9,0% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die dosisonderbreking noodzakelijk maakten, waren braken (2,2%), rash (2,2%) en diarree (2,2%). Bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling (van alle graden) waren alopecia (2,2%) en verminderde eetlust (1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst van bijwerkingen is gebaseerd op gegevens van retrospectieve overzichtsonderzoeken die zijn uitgevoerd bij 18 volwassenen en 39 pediatrie patiënten, die behandeld werden met alpelisib in een 'compassionate use'-programma met een initiële startdosis van 250 mg bij volwassen patiënten en 50 mg bij pediatrie patiënten. De mediane blootstellingsduur was 42 maanden (bereik: 3,4 tot 74,8 maanden). De lijst van bijwerkingen is ook gebaseerd op gegevens van een interventioneel klinisch fase II-onderzoek bij 89 pediatrie patiënten (onder wie 82 patiënten van 6 tot < 18 jaar en 7 patiënten van 2 tot < 6 jaar), die werden behandeld met alpelisib met een initiële startdosis van 50 mg, gedurende een mediane blootstellingsduur van ongeveer 30 maanden. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 8 Bijwerkingen waargenomen bij patiënten die Vioice kregen toegediend

Bijwerkingen	EPIK-P1 en EPIK-P3* retrospectieve periode gecombineerde gegevens		EPIK-P2 ¹	Hoogste frequentie categorie bij volwassen en pediatrie patiënten
	Volwassen patiënten N = 18	Pediatrie patiënten N = 39	Pediatrie patiënten N = 89	
	Alle graden n (%)	Alle graden n (%)	Alle graden n (%)	
Immuunsysteemaandoeningen				
Overgevoeligheid [#]	-	-	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
Hyperglykemie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Zeep vaak
Verminderde eetlust	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Zeep vaak
Dehydratie	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Zeep vaak
Maagdarmstelselaandoeningen				
Diarree	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Zeep vaak
Braken	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Zeep vaak
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Zeep vaak
Misselijkheid	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Zeep vaak
Buikpijn	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Zeep vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen				
Rash ³	-	-	10 (11,2)	Zeep vaak
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Zeep vaak
Droge huid	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Zeep vaak
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Zeep vaak
Acne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Vaak
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Mucosale droogheid ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Vaak

Onderzoeken⁷				
Bloedfosfaat verlaagd	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Zeer vaak
Bloedcalcium verlaagd ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Zeer vaak
Bloedcreatinine verhoogd	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Zeer vaak
Geglycosyleerd hemoglobine verhoogd ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Zeer vaak
Glucose verhoogd	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Zeer vaak
Lipase verhoogd ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Zeer vaak
Gradering volgens CTCAE-versie 4.03. ¹ EPIK-P2 gegevens hebben betrekking op de behandelperiode met alpelisib, inclusief pediatrische patiënten die ten minste één dosis alpelisib hebben ontvangen, onder wie patiënten die na de placebogecontroleerde periode van 16 weken zijn overgestapt van placebo naar alpelisib. ² Hyperglykemie: inclusief hyperglykemie, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine en verhoogde bloedglucosewaarden. ³ Rash: inclusief rash, erythematuze rash, maculaire rash, maculopapulaire rash en papulaire rash. Rash werd gemeld bij 13,8% bij volwassen patiënten die in EPIK-2 werden behandeld met de niet aanbevolen dosis van 125 mg. ⁴ Dermatitis: inclusief dermatitis, geneesmiddeleruptie en eczeem. ⁵ Acne: inclusief acne en acneïforme dermatitis. ⁶ Mucosale droogheid: inclusief droge mond en vulvovaginale droogheid. ⁷ De frequenties van laboratoriumtermen weerspiegelen het percentage patiënten met de slechtste laboratoriumwaarden na baseline. ⁸ Er zijn gecorrigeerde calciumwaarden gebruikt voor deze parameter. ⁹ Geen CTCAE-gradering beschikbaar. ¹⁰ Verhoogd lipase werd gemeld bij 23,8% van de volwassen patiënten die werden behandeld met de niet-aanbevolen alpelisib-dosis van 125 mg in EPIK-P2. * Veertig patiënten in EPIK-P3 werden gedurende een prospectieve periode verder behandeld met alpelisib. Aanvullende veiligheidsgegevens uit de 3-jarige analyse van de prospectieve periode van EPIK-P3, met een extra mediane blootstellingsduur van 39,1 maanden (spreiding: 17-42 maanden), lieten geen extra bijwerkingen of klinisch relevante laboratoriumafwijkingen zien. # Bijwerkingen die buiten de EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3-veiligheidspopulatie zijn gemeld, zijn meegenomen. De frequentie categorie is geschat op basis van de EPIK-P2 studie volgens de SmPC-richtlijn 2009 rubriek 4.8, <i>Bijwerkingen op basis van spontane meldingen</i>.				

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

Bij patiënten die deelnamen aan de retrospectieve overzichtsonderzoeken en bij wie ten minste één melding van diarree (10/57) is geweest, bedroeg de mediane tijd tot het optreden van diarree van welke graad dan ook 61,3 weken (spreiding: 3,3 tot 123,1 weken) bij volwassenen en 12,4 weken (spreiding: 2,4 tot 133,4 weken) bij pediatrische patiënten. Diarree van graad 2 (hoogste graad) werd gemeld bij 2,6% pediatrische patiënten. Er werden bij 11,1% van de volwassen patiënten antidiarroïca gebruikt om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.2).

Bij pediatrische patiënten die deelnamen aan het interventionele klinische fase II-onderzoek en bij wie ten minste één melding van diarree (25/89) is geweest, bedroeg de mediane tijd tot het optreden van diarree van welke graad dan ook 14,1 weken (spreiding: 0,1 tot 71,1 weken). Diarree van graad 2 en graad 3 werd respectievelijk gemeld bij 3,4% en 1,1% van de patiënten. De hoogste graad was graad 3. Er werden bij 13,5% van de pediatrische patiënten antidiarroïca gebruikt om de symptomen te behandelen (zie rubriek 4.2).

Alopecia

Bij volwassen patiënten die deelnamen aan retrospectieve overzichtsonderzoeken en bij wie ten minste één melding van alopecia (3/18) is geweest, bedroeg de mediane tijd tot het optreden van alopecia 31,6 weken (spreiding: 13,0 tot 34,0 weken). Bij volwassen patiënten die deelnamen aan het interventionele klinische fase II-onderzoek en behandeld met de niet-aanbevolen alpelisib dosis van 125 mg, werd alopecia gemeld bij 36,3% van de patiënten.

Bij pediatrische patiënten die deelnamen aan het interventionele klinische fase II-onderzoek en bij wie ten minste één melding van alopecia (11/89) is geweest, bedroeg de mediane tijd tot het optreden van alopecia van welke graad dan ook 40,4 weken (spreiding: 3,6 tot 110,6 weken).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De bijwerkingen geassocieerd met overdosering in de oncologische setting zijn in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van alpelisib en omvatten hyperglykemie, misselijkheid, asthenie en rash.

Behandeling

In alle gevallen van overdosering moeten waar nodig algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Er is geen antidotum tegen Vioice bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: oncolytica, proteïnekinaseremmers, fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-remmers, ATC code: L01EM03

Werkingsmechanisme

Alpelisib is een α -specifieke klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-remmer. *Gain-of-function*-mutaties in het gen dat codeert voor de katalytische α -subeenheid van PI3K (PIK3CA) leiden tot activering van PI3K α en AKT-signalering, cellulaire transformatie en de vorming van tumoren in in-vitro- en in-vivomodellen.

Somatische activerende mutaties in PIK3CA, die leiden tot een mozaïekgenotype, blijken een spectrum van overgroeiingen en misvormingen te veroorzaken die een brede groep van klinisch herkenbare aandoeningen vormen die algemeen bekend staan als PROS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

EPIK-P1

Vioice werd geëvalueerd in een retrospectief overzichtsonderzoek bij 57 patiënten van 2 jaar en ouder met PROS die Vioice kregen als onderdeel van een 'compassionate use'-programma. Patiënten die in aanmerking kwamen hadden klinische manifestaties van PROS die door de behandelend arts werden beoordeeld als ernstig of levensbedreigend en die behandeling noodzakelijk maakten, en hadden gedocumenteerd bewijs van mutatie in het PIK3CA-gen.

EPIK-P1 omvatte 18 volwassen patiënten bij wie de aanbevolen dosis Vioice 250 mg was. De studie omvatte ook 39 pediatrische patiënten (2 tot < 18 jaar), van wie 35 de aanbevolen startdosis Vioice van 50 mg kregen. Vijfentwintig procent (25,6%) van de pediatrische patiënten had tijdens het onderzoek ten minste één dosisverhoging van Vioice nodig.

Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een mediane leeftijd van 14 jaar (spreiding: 2 tot 50 jaar). 19,3% van de patiënten was 2 tot < 6 jaar, 21,1% was 6 tot < 12 jaar, 28,1% was 12 tot < 18 jaar, en 31,6% was $\geq$ 18 jaar; 57,9% was vrouw. Van de geïncludeerde patiënten had 93,0% aangeboren overgroei en bij 7,0% begon de overgroei in de vroege kinderjaren. Patiënten hadden heterogene manifestaties van PROS, waaronder syndroom van congenitale lipomateuze overgroei,

vasculaire malformatie, epidermale naevi en skeletale anomalie (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome* - CLOVES; 73,7%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria* - MCAP; 14,0%), Klippel-Trenaunay-syndroom (KTS; 8,8%), gezichtsinfilerende lipomatose (*facial infiltrating lipomatosis* - FIL; 5,3%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (MCM; 1,8%) en andere (3,5%). Zeven procent (7,0%) van de patiënten had gelijktijdig manifestaties van CLOVES en MCAP.

De mediane duur van blootstelling aan Vioice was 18,1 maanden (spreiding: 3,4 tot 49,9 maanden) bij alle patiënten, 19,2 maanden (spreiding: 8 tot 49,9 maanden) bij volwassen patiënten, en 18 maanden (spreiding: 3,4 tot 41,8 maanden) bij pediatrie patiënten. Negenenzeventig procent (78,9%) van alle patiënten, 83,3% van de volwassen patiënten en 76,9% van de pediatrie patiënten kregen Vioice gedurende meer dan 12 maanden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het aandeel patiënten met radiologische respons in week 24, zoals bepaald door een onafhankelijke centrale radiologische beoordeling (*independent central radiology review* - ICRR), gedefinieerd door het bereiken van $\geq 20\%$ reductie ten opzichte van de uitgangswaarde in de som van het meetbare doellaesievolume (1 tot 3 laesies), op voorwaarde dat geen van de individuele doellaesies een toename van $\geq 20\%$ had ten opzichte van de uitgangswaarde en bij afwezigheid van progressie van niet-doellaesies en zonder nieuwe laesies.

Aanvullende effectiviteitseindpunten omvatten de duur van de respons (*duration of response* - DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste gedocumenteerde respons tot de datum van de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Werkzaamheidsresultaten voor volwassen, pediatrie en alle patiënten worden weergegeven in tabel 9. De primaire analyse werd uitgevoerd op een subgroep van de werkzaamheidspopulatie (N=37), bestaande uit 32 patiënten zonder ontbrekende response in week 24 (volledige casusanalyse).

Tabel 9 Samenvatting van werkzaamheidsresultaten in EPIK-P1

Werkzaamheidsparameters	Volwassen patiënten	Pediatrie patiënten	Alle patiënten
Primaire analyse^{1,2}			
Respondenten in week 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95%-BI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Duur van respons (<i>duration of response</i> - DOR)			
Mediaan in maanden (spreiding)	NB (2,8+; 29,7+)	NB (0,03+; 42,9+)	NB (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 maanden	40	71	58
% ≥ 12 maanden	20	71	50
NB: Niet bereikt			
+: gecensureerde observatie			
¹ Bij aanvang had 81% van de patiënten 1 doellaesie, 16% had 2 doellaesies, en 3% had 3 doellaesies.			
² Zoals bepaald door ICRR.			

Twee pediatrie patiënten moesten na week 24 een operatie ondergaan vanwege klinische ziekteprogressie (niet radiologisch bevestigd). Geen enkele patiënt ontwikkelde een nieuwe laesie tijdens de behandeling met Vioice gedurende het onderzoek. Aan het einde van het onderzoek ontving 91,2% van alle patiënten (88,9% van de volwassen patiënten en 92,3% van de pediatrie patiënten) nog steeds Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 is een multicenter, open-label, interventioneel fase II-onderzoek (voorafgegaan door een retrospectieve, non-interventionele periode) bij volwassen en pediatrie patiënten met ernstige of levensbedreigende complicaties van PROS die werden behandeld met Vioice als onderdeel van een 'compassionate use'-programma, die deelnamen aan EPIK-P1 en na afloop van EPIK-P1 verder werden behandeld met alpelisib. Dit was hoofdzakelijk een veiligheidsonderzoek waarin enkele

veiligheidsuitkomsten als secundaire eindpunten werden meegenomen. De mediane blootstellingsduur aan Vioice was 6,7 jaar (spreiding: 0,4 tot 9,5).

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vioice in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met PROS, zoals vastgesteld in het pediatrisch implementatieplan (PIP) P/0412/2022, bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van filmomhulde tabletten alpelisib werd onderzocht bij patiënten van 2 jaar en ouder met PROS op een oraal doseringsschema van 50 mg tot 250 mg per dag onder omstandigheden met voedselinname.

Absorptie

Na orale toediening van alpelisib met voedsel was de mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (T_{max}) 3,0 uur. Voedsel beïnvloedt de absorptie van alpelisib bij hoge doses en Vioice dient direct na de maaltijd te worden ingenomen, ongeveer op hetzelfde tijdstip elke dag (zie rubriek 4.2 en 6.6).

Relatieve biologische beschikbaarheid

Het is niet aangetoond dat een fijngemaakte filmomhulde tablet, toegediend als een orale suspensie in water, bio-equivalent is aan een intacte filmomhulde tablet. In een vergelijkbare studie naar de relatieve biologische beschikbaarheid bij een dosis van 300 mg, aanbevolen in de oncologie, vertoonde de suspensie met de fijngemaakte tablet echter een vergelijkbare blootstelling als de intacte tabletten (C_{max} ratio 1,00; AUC ratio 0,96), wat aangeeft dat er geen klinische significante verschillen in blootstelling zijn.

Alpelisib 50 mg filmomhulde tabletten zijn bio-equivalent aan alpelisib 50 mg granulaat in de gevoede toestand na een LFLC-maaltijd. Dit betekent dat er geen klinisch relevant verschil is in de snelheid en mate van absorptie van alpelisib uit deze twee farmaceutische vormen wanneer ze met voedsel worden ingenomen.

Effect van voedsel

De absorptie van alpelisib wordt bij hoge doses beïnvloed door voedsel. Bij gezonde volwassen vrijwilligers, na een enkelvoudige orale dosis alpelisib van 300 mg, zoals aanbevolen bij oncologische behandelingen, verhoogde een vetrijke en calorierijke (*high-fat high-calorie* - HFHC) maaltijd in vergelijking met de nuchtere toestand de AUC_{inf} met 73% en C_{max} met 84%. Een vetarme en caloriearme maaltijd (*low-fat low-calorie* - LFLC) verhoogde de AUC_{inf} met 77% en C_{max} met 145%. De toename van de gastro-intestinale oplosbaarheid door gal, afgescheiden in reactie op voedselinname onafhankelijk van het vet- of caloriegehalte van de maaltijd, is de mogelijke oorzaak van het effect van voedsel.

Er werd geen klinisch relevant effect van voedsel op de farmacokinetiek van alpelisib waargenomen na een enkelvoudige orale dosis van 50 mg alpelisib in de vorm van granulaat, ingenomen met een vetarme en caloriearme maaltijd (*low-fat low-calorie* - LFLC), in vergelijking met toediening op een lege maag (zie de samenvatting van de productkenmerken voor Vioice 50 mg granulaat in sachet).

Distributie

Alpelisib bindt matig aan eiwitten, met een vrije fractie van 10,8% ongeacht de concentratie. Alpelisib werd gelijkelijk gedistribueerd tussen rode bloedcellen en plasma, met een gemiddelde bloed-plasmaratio van 1,03 *in vivo*. Aangezien alpelisib een substraat van humane effluxtransporteiwitten is, wordt er niet verwacht dat bij de mens penetratie van de bloed-hersenbarrière plaats zal vinden. Het distributievolume van alpelisib bij steady state na orale dosering (V_{ss}/F) werd door middel van populatie-PK modellering geschat op ongeveer 136 liter bij een referentiepatiënt met PROS (vrouw, normale nierfunctie, 61 kg).

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat de vorming van de hydrolysemetaboliet BZG791 door chemische en enzymatische amidehydrolyse een belangrijke metabole route is, gevolgd door CYP3A4-gemedieerde hydroxylering. De hydrolyse van alpelisib vindt systemisch plaats door zowel chemische afbraak als enzymatische hydrolyse via alom tot expressie gebrachte enzymen van hoge capaciteit (esterasen, amidasen, cholinesterase) die niet beperkt zijn tot de lever.

CYP3A4-gemedieerde metabolieten en glucuroniden waren goed voor ~15% van de dosis; BZG791 was goed voor ~40-45% van de dosis. De rest van de dosis, die als onveranderd alpelisib in urine en feces werd aangetroffen, werd ofwel uitgescheiden als alpelisib of niet geabsorbeerd.

Eliminatie

De halfwaardetijd van alpelisib werd door middel van populatie-PK-modellering geschat op 7,7 uur voor een referentiepatiënt met PROS (vrouw, normale nierfunctie, 61 kg).

In een massabalansonderzoek bij mensen werden alpelisib en de metabolieten van alpelisib na orale toediening voornamelijk aangetroffen in de feces (81,0%) als alpelisib, of gemetaboliseerd als BZG791. De excretie in de urine is gering (13,5%), met onveranderde alpelisib (2%). Na een enkelvoudige orale dosis van [^{14}C]-alpelisib werd 94,5% van de totale toegediende radioactieve dosis binnen 8 dagen teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

Het werd vastgesteld dat tussen 30 en 450 mg de farmacokinetiek lineair was qua dosis en tijd onder niet-nuchtere omstandigheden. Na meerdere doses is de blootstelling aan alpelisib (AUC) bij steady state slechts iets hoger dan bij een enkelvoudige dosis, met een gemiddelde accumulatie van 1,3 tot 1,5 bij een dagelijks doseringsschema.

Metabole interactie

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- en CYP2B6-substraten

In een onderzoek naar geneesmiddelinteractie toonde gelijktijdige toediening van herhaalde doses alpelisib 300 mg met een enkele dosis van gevoelige substraten van CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinide), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (omeprazol) en CYP2B6 (bupropion), toegediend als een cocktail, geen klinisch significante PK-interactie aan. De gegevens van het CYP2B6-substraat (bupropion) moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de kleine steekproefomvang.

Bij gezonde proefpersonen verhoogde gelijktijdige toediening van een CYP2C9-substraat (S-warfarine) - met herhaalde doses van 300 mg alpelisib bij steady state - de blootstelling aan S-warfarine gemiddeld met 34% en 19% voor respectievelijk AUC_{inf} en C_{max} , vergeleken met toediening van S-warfarine alleen. Dit wijst erop dat alpelisib een matige remmer van CYP2C9 is.

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek met het gevoelige CYP3A4- en P-gp-substraat everolimus daalde de AUC met 11,2% bij patiënten met gevorderde vaste tumoren. Er wordt geen klinisch

betekenisvolle verandering verwacht als gevolg van een geneesmiddeleninteractie met CYP3A4-substraten.

CYP3A4-inductoren

Een geneesmiddeleninteractieonderzoek met gelijktijdige toediening van alpelisib en rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, bevestigde dat er een klinisch significante PK-interactie is tussen alpelisib en sterke CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Interactie met betrekking tot transporteiwitten

Op basis van in-vitrogegevens kan remming van het organisch-aniontransporteiwit OAT3 van de nier door alpelisib (en/of zijn metaboliet BZG791) bij de therapeutische dosis niet worden uitgesloten.

Alpelisib vertoonde slechts een zwakke in-vitro-inhibitie ten opzichte van de alom tot expressie gebrachte effluxtransporteiwitten (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier transporters* bij de ingang van de lever (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) en *solute carrier transporters* in de nieren (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Aangezien ongebonden systemische steady-state-concentraties (of concentraties bij de ingang van de lever) bij zowel de therapeutische dosering als de maximaal verdragen dosering significant lager zijn dan de experimenteel vastgestelde ongebonden inhibitieconstanten of IC_{50} , zal de inhibitie zich niet vertalen in klinische significantie. Vanwege de hoge concentraties alpelisib in het darmlumen kan een effect op intestinaal P-gp en BCRP niet volledig worden uitgesloten.

Speciale populaties

Effect van leeftijd en geslacht

Populatiefarmacokinetisch onderzoek gebaseerd op data van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatrie patiënten met PROS liet zien dat de effecten van leeftijd en geslacht op de systemische blootstelling aan alpelisib naar verwachting geen dosisaanpassing vereisen.

Effect van lichaamsgewicht

Populatiefarmacokinetische analyses op basis van gegevens van volwassen patiënten met kanker en volwassen en pediatrie patiënten met PROS tonen aan dat de schijnbare klaring en het distributievolume van alpelisib toenemen met het lichaamsgewicht. Hierdoor gaat een lager lichaamsgewicht gepaard met een hogere systemische blootstelling, terwijl een hoger lichaamsgewicht juist leidt tot een lagere blootstelling bij dezelfde dosis. Op basis van de beschikbare gegevens wordt de omvang van dit effect niet als klinisch relevant beschouwd en is dosisaanpassing bij volwassen patiënten met PROS niet noodzakelijk.

Pediatrie patiënten (jonger dan 18 jaar)

Geobserveerde PK-gegevens bij steady state bij pediatrie patiënten met PROS tonen een duidelijk effect van lichaamsgewicht op de blootstelling aan alpelisib. Bij pediatrie patiënten van 6 tot < 18 jaar behandeld met alpelisib 50 mg eenmaal daags, daalde de gemiddelde AUC_{24h} bij steady state van ongeveer 7.250 ng·h/ml bij patiënten < 30 kg naar 2.540 ng·h/ml bij patiënten $\geq$ 60 kg ($\approx$ 65% daling), terwijl de gemiddelde $C_{max,ss}$ daalde van ongeveer 747 ng/ml naar 300 ng/ml ($\approx$ 60% daling).

De farmacokinetiek van alpelisib bij pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bij oncologiepatiënten en patiënten met PROS, onder wie 174 oncologiepatiënten van 65 jaar en ouder, met een maximumleeftijd van 87 jaar, wordt geen klinisch relevant effect van leeftijd op de systemische blootstelling aan alpelisib voorspeld. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor oudere patiënten met PROS.

Ras/ethniciteit

Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek gebaseerd op data van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatrie patiënten met PROS, onder wie 542 blanke patiënten, 107 Aziatische

patiënten, 12 zwarte of Afro-Amerikaanse patiënten, 21 patiënten van een ander ras en 15 patiënten van onbekend ras, bleek dat er geen klinisch relevante effecten van ras op de systemische blootstelling van alpelisib zijn.

Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek gebaseerd op data van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatrische patiënten met PROS, onder wie 105 patiënten van Spaanse of Latijns-Amerikaanse etniciteit, 523 patiënten van andere dan Spaanse of Latijns-Amerikaanse etniciteit en 69 patiënten van onbekende etniciteit, bleek dat etniciteit geen klinisch relevant effect heeft op de systemische blootstelling aan alpelisib.

Leverinsufficiëntie

Uit een PK-onderzoek bij volwassen deelnemers met een normale of verminderde leverfunctie bleek dat matige en ernstige leverfunctiestoornissen geen klinisch significant effect hebben op de blootstelling aan alpelisib (zie rubriek 4.2). Bij deelnemers met een ernstige leverfunctiestoornis was de piekblootstelling aan alpelisib vergelijkbaar met die bij gezonde deelnemers ($C_{\max}$ GMR [geometric mean ratio]=1,00) en de totale blootstelling aan alpelisib was ongeveer 26% hoger (AUC_{last} GMR=1,26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Nierinsufficiëntie

Uit de populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatrische patiënten met PROS, onder wie 433 patiënten met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CL_{\text{cr}} \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 patiënten met lichte nierinsufficiëntie ($eGFR 60 \text{ tot } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CL_{\text{cr}} 60 \text{ tot } < 90 \text{ ml/min}$), en 66 patiënten met matige nierinsufficiëntie ($eGFR 30 \text{ tot } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), blijkt dat lichte en matige nierfunctiestoornissen geen invloed hebben op de blootstelling aan alpelisib die een dosisaanpassing noodzakelijk zou maken. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering

Het merendeel van de waargenomen effecten van alpelisib was gerelateerd aan de farmacologische activiteit van alpelisib als p110 α -specifieke remmer van de PI3K-route, zoals de invloed op de glucosehomeostase resulterend in hyperglykemie en het risico op verhoogde bloeddruk. Het beenmerg- en lymfeweefsel, de pancreas en sommige voortplantingsorganen van beide geslachten waren de voornaamste doelorganen voor bijwerkingen. In 4- of 13-weeken durende toxiciteitsstudies met herhaalde dosering, gestart bij ratten van 8 tot 10 weken oud, werden degeneratieve effecten gezien in de snijtanden en groeischijven van botten. Bij het niveau zonder waargenomen nadelige effecten (*no observed adverse effect level* - NOAEL) in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering gedurende 4 weken waren de blootstellingsniveaus respectievelijk 1,3 en 2,5 keer de geschatte blootstelling (AUC) bij volwassen en pediatrische patiënten bij de aanbevolen dosis van 250 en 50 mg/dag. In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering gedurende 13 weken waren de blootstellingsniveaus respectievelijk 0,2 en 0,3 keer de geschatte blootstelling (AUC) bij volwassen en pediatrische patiënten bij de aanbevolen dosis van 250 en 50 mg/dag. De effecten op beenmerg, de groeischijven van de botten, de snijtanden en lymfatisch weefsel waren over het algemeen reversibel na het staken van de behandeling. De effecten op de pancreas en voortplantingsorganen waren niet volledig reversibel, maar vertoonden wel een tendens tot herstel. In verkennende studies met ratten werd bewijs gevonden van inflammatoire veranderingen van de huid. Bij toxiciteitsstudies met herhaalde dosering werden bijwerkingen waargenomen bij klinisch relevante doseringen op basis van AUC.

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie

In-vitroremming van hERG-kanalen (IC_{50} van 9,4 μM , overeenkomend met ongeveer 4,2 $\mu\text{g/ml}$ vrij geneesmiddel) werd aangetoond bij concentraties die respectievelijk circa 21 maal en 31 maal hoger waren dan de geschatte maximale (piek)plasmaconcentratie van ongebonden alpelisib bij mensen bij

de aanbevolen maximale dosering voor volwassenen (250 mg/dag) en pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar (50 mg/dag). Er werd geen relevant elektrofysiologisch effect waargenomen bij honden.

Carcinogeniteit en genotoxiciteit

Alpelisib was niet carcinogeen in een 2-jarig onderzoek naar carcinogeniteit bij ratten bij toediening via dagelijkse orale maagsonde in doses tot 4 mg/kg (ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij patiënten bij de hoogste aanbevolen dosis van 250 mg/dag op basis van AUC).

De resultaten van standaard in-vitro-onderzoeken naar genotoxiciteit met alpelisib waren negatief. Alpelisib was niet genotoxisch in een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten, waarbij micronucleusanalyse was geïntegreerd, tot niveaus van blootstelling van ongeveer 2,6 en 5,0 maal de geschatte blootstelling bij de mens (AUC) bij de aanbevolen dosis van alpelisib van respectievelijk 250 of 50 mg/dag.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen is aangetoond dat orale toediening van alpelisib tijdens de organogenese embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniteit induceerde. Bij ratten en konijnen werd na prenatale blootstelling aan alpelisib een hogere incidentie van verlies voor en na innesteling, een lager gewicht van de foetussen en een hogere incidentie van foetale afwijkingen (vergroot hersenventrikel, verminderde botvorming, en skeletmisvormingen) waargenomen bij blootstellingen die lager waren dan de gemiddelde blootstelling die verwacht wordt bij volwassen patiënten die behandeld worden met 250 mg/dag, wat een mogelijke klinische relevantie aangeeft.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden bijwerkingen waargenomen in voortplantingsorganen, zoals vagina- en baarmoederatrofie en veranderingen in de oestriscyclus bij ratten, afname in gewicht van prostaat en testes bij ratten en honden en atrofie van de prostaat bij honden bij klinisch relevante doses op basis van AUC.

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden vergelijkbare effecten waargenomen. Bij vrouwelijke dieren werden verhoogde pre- en postimplantatieverliezen, die leidden tot een verminderd aantal implantatieplaatsen en levende embryo's, waargenomen bij blootstellingsniveaus (AUC) van ongeveer tweemaal de aanbevolen dosis bij volwassenen van 250 mg/dag. Bij mannelijke dieren bleven de vruchtbaarheid en de reproductieve prestaties, inclusief het aantal zaadcellen en de motiliteitsparameters, onveranderd bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met de geschatte blootstelling (AUC) bij mensen bij de aanbevolen volwassen dosis van 250 mg/dag. Echter, bij blootstellingsniveaus (AUC) op of onder de aanbevolen dosis van 250 mg/dag bij volwassenen was het gewicht van de bijklieren (zaadblaasjes, prostaat) verminderd en werd dit microscopisch gecorreleerd met atrofie en/of verminderde afscheiding in respectievelijk de prostaat en de zaadblaasjes.

Fototoxiciteit

Uit een fototoxiciteitstest *in vitro* met de fibroblastcellijn Balb/c 3T3 van muizen kwam geen relevant fototoxiciteitspotentieel van alpelisib naar voren.

Onderzoek met jonge dieren

In een toxiciteitsonderzoek van 9 weken bij jonge ratten gestart bij dieren van 7 dagen oud, resulteerde de NOAEL van 6 mg/kg/dag in lagere blootstellingsniveaus (AUC) dan bij pediatrische patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag. Bij een dosis van 20 mg/kg/dag (2,2 tot 4,2 keer de geschatte blootstelling (AUC) bij pediatrische patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag), werden schadelijke en niet-reversibele nierafwijkingen waargenomen. Deze omvatten minimale tot matige toename van vasculaire/perivasculaire extracellulaire matrixafzetting in kleine vaten en minimale tot matige tubulaire degeneratie/regeneratie in de nierpapil en het merg. Daarbij werden aan het einde van

de herstelperiode licht verhoogde ureumstikstofconcentraties gemeten. Deze effecten zijn naar verwachting niet klinisch relevant voor patiënten van 2 jaar en ouder op basis van een vergelijking tussen soorten van postnatale nierontwikkeling.

Bovendien werden bij een dosering van 20 mg/kg/dag, een lager lichaamsgewicht, een verminderde gewichtstoename, vertraagde seksuele rijping bij de mannelijke dieren en verkorte dijbeenlengtes waargenomen. Er werden geen histopathologische bevindingen in het bot (inclusief de groeischijf) gerapporteerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)
Mannitol (E421)
Natriumzetmeelglycolaat
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
IJzeroxide, geel (E172)
IJzeroxide, rood, (E172), alleen van toepassing op de sterktes van 50 mg en 200 mg
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/alu (polyvinylchloride/polychloortrifluorethyleen/aluminium) geseald in een blisterkaart met 14 filmomhulde tabletten.

Vioice 50 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.

Vioice 125 mg filmomhulde verpakkingen

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.

Vijoice 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 56 filmomhulde tabletten (28 van 50 mg en 28 van 200 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de bereiding en toediening van Vijoice als orale suspensie

Voor patiënten die geen tabletten kunnen slikken, kan Vijoice worden bereid als een orale suspensie en met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2):

- Doe de Vijoice-tablet(ten) in een beker met 50 tot 150 ml water en laat dit ongeveer 5 minuten staan alvorens te verpulveren. Maak de suspensie alleen met water.
- Verpulver de tablet(ten) met een lepel en roer tot een orale suspensie is verkregen.
- Dien de orale suspensie direct na bereiding toe.
- Voeg na toediening van de orale suspensie ongeveer 20 tot 50 ml water toe aan dezelfde beker. Roer met dezelfde lepel om eventuele resterende deeltjes opnieuw te suspenderen en dien de gehele inhoud van de beker toe. Als er nog deeltjes aanwezig zijn, herhaal deze stap.
- Gooi de orale suspensie weg als deze niet binnen 60 minuten na bereiding is toegediend.

Instructies voor de bereiding en toediening van Vijoice via een voedingssonde

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kan Vijoice via een voedingssonde worden toegediend. Vijoice filmomhulde tabletten moeten worden bereid als een suspensie en worden toegediend via een siliconen of polyurethaan neus-maagsonde met een diameter van 5-12 Fr (maximale onderzochte slanglengte: 160 cm) of via een siliconen maagsonde met een diameter van 12-24 Fr (maximale onderzochte slanglengte: 3,5 cm) (zie rubriek 4.2).

Vijoice-tabletten moeten als volgt als suspensie worden bereid:

- Doe de Vijoice-tablet(ten) in een beker met ongeveer 40 ml water en laat dit ongeveer 5 minuten staan alvorens te verpulveren. Maak de suspensie alleen met water.
- Verpulver de tablet(ten) met een lepel en roer tot een orale suspensie is verkregen.
- Trek de suspensie direct na bereiding uit de beker met een spuit en dien deze toe via de voedingssonde.
- Voeg na toediening van de suspensie via de voedingssonde ongeveer 40 ml water toe aan dezelfde beker. Roer de vloeistof met dezelfde lepel om eventuele resterende deeltjes opnieuw te suspenderen. Zuig de inhoud van de beker op in dezelfde spuit en dien deze toe via de voedingssonde. Als er deeltjes achterblijven, herhaal deze stap.
- Gooi de suspensie weg als deze niet binnen 60 minuten na bereiding is toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2042/001-003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

15 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.