

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg filmovertrukne tabletter
Vijoice 125 mg filmovertrukne tabletter
Vijoice 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vijoice 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg alpelisib.

Vijoice 125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg alpelisib.

Vijoice 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg alpelisib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Vijoice 50 mg filmovertrukne tabletter

Svagt gul, rund, buet, filmovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "C7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig diameter: 7 mm.

Vijoice 125 mg filmovertrukne tabletter

Mørk gul, oval, buet, filmovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "Y7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg filmovertrukne tabletter

Bleggul, oval, buet, filmovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "CL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 16 mm x 7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vijoice er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 2 år og derover med svære eller livstruende manifestationer af PIK3CA-relateret overvækstspektrum (PROS), som har behov for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Vioice skal initieres af en læge med erfaring i behandling af PROS.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne patienter er 250 mg én gang dagligt. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår sygdomsprogression, forværring af PROS-relaterede symptomer eller uacceptabel toksicitet efter den behandlende læges skøn.

Pædiatrisk population (i alderen 2 til < 18 år)

Den anbefalede startdosis til pædiatriske patienter er 50 mg én gang dagligt. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår sygdomsprogression, forværring af PROS-relaterede symptomer eller uacceptabel toksicitet efter den behandlende læges skøn.

Hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 6 år bør det overvejes at øge dosis til 125 mg én gang dagligt for at optimere responset (klinisk/radiologisk) efter 24 ugers behandling med 50 mg én gang dagligt. Når en pædiatrisk patient fylder 18 år, skal det overvejes at øge dosis gradvist op til 250 mg. Anbefalede dosisøgninger efter aldersgruppe er anført i tabel 1.

Tabel 1 Anbefalede dosisniveauer hos den pædiatriske population (i alderen 2 til < 18 år)

Patientens alder (år)	Startdosis	Dosisøgning
2 til < 6	50 mg én gang dagligt	Ikke relevant
6 til < 18	50 mg én gang dagligt	125 mg én gang dagligt

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, kan den tages umiddelbart efter mad op til 9 timer efter den sædvanligvis tages. Hvis der er gået mere end 9 timer, skal den glemte dosis springes over den dag. Næste dag skal dosen tages på det sædvanlige tidspunkt.

Opkastning

Hvis patienten kaster op efter indtagelse af dosen, skal patienten ikke tage en ekstra dosis den dag, men blot fortsætte doseringsplanen den efterfølgende dag på det sædvanlige tidspunkt.

Dosisændringer

Svære eller intolerable bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse, dosisreduktion og/eller seponering af Vioice.

De anbefalede dosisreduktioner af Vioice ved bivirkninger hos de voksne og pædiatriske populationer er anført i tabel 2.

Tabel 2 Anbefalede dosisreduktioner af Vioice ved bivirkninger hos voksne og pædiatriske patienter

Handling	Vioice-dosis før dosisreduktion	Reduceret Vioice-dosis
Voksne patienter		
Første dosisreduktion	250 mg én gang dagligt	125 mg én gang dagligt
Anden dosisreduktion	125 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt
Pædiatriske patienter		
Dosisreduktion	125 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt
	50 mg én gang dagligt	Ikke relevant

Vioice skal seponeres hos voksne eller pædiatriske patienter, som ikke tåler 50 mg dagligt.

Tabel 3 til 6 opsummerer anbefalingerne vedrørende midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice til håndtering af specifikke bivirkninger. Behandlingsplanen for den enkelte patient bør baseres på den behandlende læges kliniske vurdering, herunder bekræftelse af laboratorieværdier, hvis dette vurderes at være nødvendigt, og en individuel benefit/risk-vurdering.

Hyperglykæmi

Konsultation med en læge med erfaring i behandling af hyperglykæmi bør altid overvejes og anbefales hos præ-diabetiske patienter eller patienter med fastende glukose (FG) > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l, *body mass index* (BMI) ≥ 30 eller alder ≥ 75 år.

Patienter med diabetes bør altid konsultere en endokrinolog med speciale i diabetes eller en læge, som har erfaring i behandling af patienter med hyperglykæmi.

Tabel 3 Dosisændring og håndtering ved hyperglykæmi

FG-værdier ¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Dosisændring og håndtering må kun baseres på FG (plasma/blod)-værdier.	
Grad 1 > ULN*-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² . Voksne patienter: - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling^{2,3} skal Vioice-dosis reduceres med 1 dosisniveau, og de FG-værdi-specifikke anbefalinger følges. Pædiatriske patienter: - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling^{2,3}, skal Vioice afbrydes indtil forbedring til grad ≤ 1. Herefter genoptages behandlingen med Vioice på 50 mg, og de FG-værdi-specifikke anbefalinger følges.

Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Afbryd Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling², og overvej yderligere antidiabetika såsom insulin³ i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder, som klinisk indiceret. Indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling (fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser). Voksne patienter: • Hvis FG falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, kan Vioice genoptages på næste lavere dosisniveau. • Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, anbefales det at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi. • Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage efter passende antidiabetisk behandling^{2,3}, skal behandling med Vioice seponeres permanent. Pædiatriske patienter: • Hvis FG falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, kan Vioice genoptages på 50 mg. • Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, anbefales det at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi, for at vurdere om behandling med Vioice skal genoptages eller seponeres permanent. • Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage efter passende antidiabetisk behandling^{2,3}, skal Vioice seponeres permanent. • Hvis hyperglykæmi vender tilbage i grad ≥ 3, bør det overvejes at seponere Vioice permanent.
Grad 4 > 27,8 mmol/l (≥ 500 mg/dl)	Afbryd Vioice. Iværksæt eller intensivér passende antidiabetisk behandling^{2,3} (indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling [fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser]), og kontrollér FG igen inden for 24 timer og som klinisk indiceret. • Hvis FG falder til $\leq 27,8$ mmol/l (≤ 500 mg/dl), skal de FG-værdi-specifikke anbefalinger for grad 3 følges. • Hvis FG bekræftes at være $> 27,8$ mmol/l (≥ 500 mg/dl), skal behandling med Vioice seponeres permanent.
*ULN: <i>Upper limit of normal</i> (øvre normalgrænse) ¹ Fastende glukose (FG)-niveauer afspejler sværhedsgrad af hyperglykæmi i henhold til CTCAE Version 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. ² Behandling med passende antidiabetika, som fx metformin til patienter ≥ 10 år eller SGLT2-hæmmere eller insulin-sensibilisatorer (som fx thiazolidinedioner eller dipeptidyl peptidase-4-hæmmere) til voksne patienter, bør initieres, og anbefalingerne for dosering og dosistitrering i det relevante produktresumé bør gennemgås sammen med lokale retningslinjer for diabetesbehandling. ³ Som anbefalet i <i>compassionate use</i>-programmet, kan der anvendes insulin i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder. Det vil dog sikkert ikke være nødvendigt i de fleste tilfælde af hyperglykæmi, der er induceret af alpelisib, eftersom alpelisib har en kort halveringstid, og glukoseniveauet forventes at vende tilbage til normalniveauet efter afbrydelsen af Vioice.	

Udslæt

Profylaktisk behandling med oralt antihistamin kan overvejes på tidspunktet for opstart af behandling med Vioice. Antihistaminer anbefales desuden til symptomhåndtering i forbindelse med udslæt.

Der bør iværksættes behandling med topikale kortikosteroider ved det første tegn på udslæt, og systemiske kortikosteroider bør overvejes i tilfælde af moderat til svært udslæt. Afhængigt af udslættets sværhedsgrad kan midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 4. Hvis diagnosen bekræftes til at være svær, kutan bivirkning (*severe cutaneous adverse reaction*; SCAR), bør Vioice seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Tabel 4 Dosisændring og håndtering ved udslæt

Grad¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter²
Alle grader	Det bør altid overvejes at konsultere en dermatolog.
Grad 1 (< 10 % af BSA* med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt topikal kortikosteroidbehandling. Overvej tilføjelse af oral antihistaminbehandling til symptomhåndtering. Tilføj en lav dosis systemisk kortikosteroid, hvis det aktive udslæt ikke er forbedret inden for 28 dage med passende behandling.
Grad 2 (10-30 % af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér topikal kortikosteroidbehandling og oral antihistaminbehandling. Overvej behandling med systemiske kortikosteroider i lav dosis. Hvis udslættet bedres til grad ≤ 1 inden for 10 dage, kan systemisk kortikoid seponeres.
Grad 3 (fx svært udslæt, hvor der ikke responderes på medicinsk behandling) (> 30 % af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Afbryd Vioice og iværksæt eller intensivér topikal/systemisk kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Voksne patienter: - Efter udslættet bedres til grad ≤ 1, genoptages Vioice på næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter: - Efter udslættet bedres til grad ≤ 1, skal Vioice enten genoptages på 50 mg og fortsætte behandling med orale antihistaminer eller Vioice skal seponeres permanent. - Seponér Vioice permanent, hvis: - der blev givet antihistaminer på tidspunktet for fremkomst af udslættet, og dosis af disse ikke kan øges - udslættet vender tilbage ved grad ≥ 3
Grad 4 (fx svære, bulløse, blisterdannende eller eksfoliative hudlidelser) (enhver % af BSA forbundet med omfattende superinfektion, hvor intravenøse antibiotika er indiceret; livstruende konsekvenser)	Seponér Vioice permanent.
*BSA: <i>Body surface area</i> (legemsoverfladeareal) ¹ Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0 ² Antihistaminer administreret forud for fremkomst af udslæt kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af udslæt.	

Diarré eller colitis

Hos pædiatriske patienter bør det overvejes at konsultere en læge med erfaring i behandling af mave-tarm-sygdomme.

Tabel 5 Dosisændring og håndtering ved diarré eller colitis

Grad¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Grad 1	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret.
Grad 2	Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1. Genoptag derefter Vioice på samme dosisniveau. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Voksne patienter²: - Ved tilbagevendende grad ≥ 2, afbrydes Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Genoptag herefter Vioice ved det næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter²: - Ved tilbagevendende grad ≥ 2, afbrydes Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Genoptag herefter Vioice på 50 mg.
Grad 3	Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Voksne patienter^{2,3}: - Når der er bedring til grad ≤ 1, genoptages Vioice ved det næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter^{2,3}: - Når der er bedring til grad ≤ 1 skal Vioice enten genoptages på 50 mg eller seponeres permanent. - Ved tilbagevendende grad ≥ 3 bør det overvejes at seponere Vioice permanent.
Grad 4	Seponér Vioice ³ permanent.
¹ Sværhedsgrad iht. CTCAE Version 5.0. ² Ved colitis af grad 2 og 3: overvej yderligere behandling såsom steroider. ³ Ved diarré af grad 3 og 4, skal patienter behandles efter gældende lokale standarder, herunder elektrolytmånering, indgivelse af antiemetika og midler mod diarré og/eller væsketilførsel og elektrolyttilskud som klinisk indiceret.	

Tabel 6 Dosisændring og håndtering ved andre toksiciteter (eksklusive hyperglykæmi, udslæt og diarré eller colitis)

Grad ¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Grad 1 eller 2	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret ^{2,3,4,5} .
Grad 3	Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 . Voksne patienter^{2,3}: - Når der er bedring til grad ≤ 1 genoptages Vioice på næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter^{4,5}: - Når der er bedring til grad ≤ 1 skal Vioice enten genoptages på 50 mg eller seponeres permanent. - Ved tilbagevendende bivirkning af grad ≥ 3 bør det overvejes at seponere Vioice permanent. - Overvej at konsultere en kvalificeret læge med specifik erfaring med de pågældende bivirkninger.
Grad 4	Seponér Vioice permanent.
¹ Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0 ² Ved grad 2 total-bilirubin stigning hos voksne patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1 . Hvis der sker bedring inden for ≤ 14 dage, genoptages ved det samme dosisniveau. Hvis der sker bedring > 14 dage, genoptages Vioice ved det næste lavere dosisniveau. ³ Ved pankreatitis af grad 2 og 3 hos voksne patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 , og genoptag på næste lavere dosisniveau. Dosis må kun reduceres én gang. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Vioice seponeres permanent. ⁴ Ved grad 2 total-bilirubin stigning hos pædiatriske patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 . Hvis der sker bedring inden for ≤ 14 dage, genoptages ved det samme dosisniveau. Hvis der sker bedring > 14 dage, genoptages Vioice på 50 mg (hos patienter, der får 125 mg- eller 50 mg-doser). ⁵ Ved pankreatitis af grad 2 og 3 hos pædiatriske patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1 og genoptag Vioice med 50 mg. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Vioice seponeres permanent.	

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed i denne population, da der ikke forelægger nogen kliniske data.

Nedsat leverfunktion

Vurderet ud fra et studie vedrørende nedsat leverfunktion med voksne forsøgspatienter med normal eller nedsat leverfunktion, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Vurderet ud fra en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse med voksne patienter med kræft og pædiatriske patienter med PROS, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let (eGRF 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGRF 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion, da der ikke er nogen erfaring med alpelisib hos denne population.

Pædiatrisk population

Vioices sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Vijoice er til oral anvendelse. Det skal indtages umiddelbart efter mad og på ca. samme tidspunkt hver dag (se pkt. 5.2).

Tabletterne skal synkes hele (de må ikke tygges eller deles, før de synkes) eller administreres som en oral suspension til patienter, som ikke kan synke tabletter (se pkt. 6.6).

Vijoice-tabletter, der er knuste, knækkede eller på anden måde blev beskadiget ved åbning af blisterpakningen, må ikke anvendes.

Hos patienter, der ikke kan synke, kan Vijoice administreres via en ernæringssonde. De filmovertrukne tabletter skal klargøres som suspension og administreres via en nasogastrisk sonde af silikone eller polyurethan med en diameter på 5-12 Fr eller via en gastrisk sonde af silikone med en diameter på 12-24 Fr (se pkt. 6.6).

Alternativ lægemiddelform

Vijoice fås også som 50 mg granulat i brev. Vijoice-granulat må kun anvendes til at opnå 50 mg-dosen. Der må ikke anvendes flere breve eller en del af et brev med granulat. Se produktresuméet for Vijoice 50 mg granulat i brev.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner)

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock og angioødem), der manifesterer sig som symptomer, inklusive men ikke begrænsede til dyspnø, rødmen, udslæt, feber eller takykardi, er forekommet hos patienter, der blev behandlet med Vijoice (se pkt. 4.8). Vijoice bør seponeres permanent og bør ikke genoptages hos patienter med alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Der bør straks iværksættes hensigtsmæssig behandling.

Alvorlige kutane bivirkninger (*severe cutaneous adverse reactions*; SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), er forekommet hos voksne patienter, der fik behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng, og kan forekomme hos patienter, der behandles med Vijoice.

Behandling bør ikke initieres hos patienter med en anamnese med SCARs.

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på SCARs (fx prodromalsymptomer i form af feber, influenza-lignende symptomer, slimhindelæsioner eller progressivt hududslæt). Hvis der opstår tegn eller symptomer på SCARs, bør Vijoice afbrydes indtil ætiologien bag reaktionen er blevet fastlagt. Det anbefales at konsultere en dermatolog.

Hvis en SCAR bekræftes, bør Vijoice seponeres permanent. Vijoice bør ikke genoptages hos patienter, der tidligere har oplevet SCARs. Hvis en SCAR ikke bekræftes, kan det kræve dosisændringer, topikale eller systemiske kortikosteroider eller oral antihistaminbehandling, som beskrevet i tabel 4 (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Der er observeret svær hyperglykæmi, i nogle tilfælde associeret med hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) hos patienter, der fik behandling med Vioice (se pkt. 4.8). Der er forekommet tilfælde af ketoacidose med dødelig udgang hos patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib.

Status for diabetes og prædiabetes ved *baseline*, BMI ved *baseline* ≥ 30 og alder ved *baseline* ≥ 75 år har vist sig at være risikofaktorer for hyperglykæmi hos patienter, der fik behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng.

Da hyperglykæmi kan indtræde hurtigt efter opstart af behandlingen, anbefales hyppig selv-monitorering i de første 4 uger, og især i de første 2 uger af behandlingen, som klinisk indiceret. Den anbefalede specifikke plan for monitorering af FG er vist i tabel 7.

Alle patienter bør informeres om livsstilsændringer, der kan reducere hyperglykæmi (fx diætrestrictioner og fysisk aktivitet).

Tabel 7 Plan for FG-monitorering

	Anbefalet plan for monitorering af FG* og HbA1c-niveauer hos alle patienter i behandling med Vioice	Anbefalet plan for monitorering af FG og HbA1c-niveauer hos patienter med diabetes, prædiabetes, BMI ≥ 30 eller alder på ≥ 75 år i behandling med Vioice
Ved screening, før opstart af behandling med Vioice	Undersøg FG, HbA1c og optimér patientens blodsukterniveau (se tabel 3).	
Efter opstart af behandling med Vioice	Monitorér/selvkontrollér FG mindst en gang om ugen i de første 2 uger og derefter mindst hver 4. uge og som klinisk indiceret, i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson ¹ .	Monitorér/selvkontrollér FG hyppigere i mindst to uger. Fortsæt herefter monitorering af FG-niveau efter behov for at behandle hyperglykæmi i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson ¹ .
	HbA1c bør monitoreres hver 3. måned som klinisk indiceret.	
Hvis der opstår hyperglykæmi efter opstart af behandling med Vioice	Monitorér FG-niveau regelmæssigt, i henhold til lokale retningslinjer og som minimum indtil FG falder til normalniveau.	
	Under behandling med antidiabetika fortsættes monitorering af FG-niveau mindst én gang om ugen i 8 uger. Herefter én gang hver 2. uge, og monitorér FG i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson med ekspertise i behandling af hyperglykæmi.	
* FG: fastende glukose		
¹ Al glukoseovervågning skal udføres efter lægens skøn, som klinisk indiceret.		

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på hyperglykæmi (fx udpræget tørst, hyppigere vandladning end normalt eller øget urinmængde, øget appetit med vægttab).

Vioice's sikkerhed hos patienter med type 1-diabetes og ukontrolleret type 2-diabetes er ikke klarlagt. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan have behov for intensiveret diabetesbehandling og bør monitoreres tæt.

Afhængigt af sværhedsgraden af hyperglykæmi kan afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

Der er forekommet pneumonitis, herunder alvorlige tilfælde af pneumonitis/akut interstitiel lungesygdom hos voksne patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib, og kan forekomme hos patienter, der får behandling med Vioice. Patienter bør rådes til omgående at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer. Hos patienter, der får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, eller som formodes at have udviklet pneumonitis, bør behandling med Vioice afbrydes med det samme, og patienten bør undersøges for pneumonitis. Diagnosen ikke-infektøs pneumonitis bør overvejes hos patienter med ikke-specifikke respiratoriske tegn og symptomer, såsom hypoksi, hoste, dyspnø eller interstitielle infiltrater på røntgenbilleder, og hos hvem infektiøse, neoplastiske og andre årsager er blevet udelukket ved hjælp af relevante undersøgelser. Vioice bør seponeres permanent hos alle patienter med bekræftet pneumonitis.

Diarré eller colitis

Svær diarré og de kliniske konsekvenser af dette, såsom dehydrering og akut nyreskade, samt colitis er forekommet hos voksne patienter under behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng og kan forekomme hos patienter, der behandles med Vioice.

Patienterne skal monitoreres for diarré og andre symptomer på colitis, såsom abdominalsmerter og slim eller blod i afføringen. Afhængigt af sværhedsgraden af diarré eller colitis kan afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 5 (se pkt. 4.2).

Patienter bør tilrådes at starte behandling mod diarré, øge oral vækseindtagelse og underrette deres læge, hvis de får diarré eller andre symptomer på colitis under behandling med Vioice. I tilfælde af colitis kan yderligere behandling såsom enterisk virkende og/eller systemiske steroider overvejes.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med alpelisib og i mindst 1 uge efter behandlingen med alpelisib. Da det aktuelt ikke vides, om alpelisib kan nedsætte virkningen af systemisk, hormonel kontraception, skal kvinder, som anvender hormonel kontraception også anvende en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, skal anvende kondom ved samleje under behandling med alpelisib og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med alpelisib (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Langtidseffekterne af Vioice på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år med PROS er ikke kendte.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af alpelisib

Brystkræft-resistensprotein (BCRP)-hæmmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involveret i den hepatobiliære eksport og intestinale sekretion af alpelisib, og derfor kan hæmning af BCRP i leveren og tarmen i forbindelse med eliminationen medføre øget systemisk eksponering for alpelisib. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed og monitorere for toksicitet under samtidig behandling med hæmmere af BCRP (fx ciclosporin).

Lægemidler, der kan reducere plasmakoncentrationen af alpelisib

Syrereducerende midler

Samtidig administration af H₂-receptorantagonisten ranitidin og en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg, anbefalet i onkologisk behandling, medførte en let reduktion i biotilgængeligheden af alpelisib og en reduktion i den samlede eksponering for alpelisib. Hos patienter, der havde indtaget et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold (*low-fat low-calorie*; LFLC), blev AUC_{inf} reduceret med gennemsnitligt 21 % og C_{max} med 36 % ved samtidig administration af ranitidin. Hos fastende patienter, der samtidig fik ranitidin, var effekten mere udtalt med et fald på 30 % i AUC_{inf} og et fald på 51 % i C_{max} i forhold til fastende patienter, der ikke fik samtidig ranitidin. En PK-populationsanalyse viste ingen signifikant virkning på alpelisibs farmakokinetik ved samtidig administration af syrehæmmende midler, herunder protonpumpehæmmere, H₂-receptorantagonister og antacida. Derfor kan alpelisib administreres sammen med syrehæmmende midler, når alpelisib administreres umiddelbart efter et måltid (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Administration en gang daglig af 600 mg rifampicin (en stærk CYP3A4-induktor) i 7 dage efterfulgt af en samtidig administration af en enkelt 300 mg oral dose af alpelisib på dag 8, sænkede alpelisib C_{max} med 38 % og AUC med 57 % i raske voksne (N = 25). Administration af rifampicin 600 mg en gang daglig i 15 dage samtidig med administration af alpelisib 300 mg en gang daglig fra dag 8 til dag 15, sænkede steady state alpelisib C_{max} med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administration med en stærk CYP3A4-induktor sænker alpelisib AUC, hvilket kan reducere effekten af alpelisib. Samtidig administration af alpelisib med stærke CYP3A4-induktorer (fx apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin, perikon [*Hypericum perforatum*]) bør undgås og det bør overvejes at vælge et alternativt samtidigt lægemiddel med ingen eller minimal mulighed for at inducere CYP3A4.

Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive ændret af alpelisib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

Dosisændring er ikke nødvendig ved samtidig administration af alpelisib og CYP3A4-substrater (fx everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (fx repaglinid), CYP2C9-substrater (fx warfarin) eller CYP2C19-substrater (fx omeprazol). Der blev ikke set relevante ændringer i eksponeringen for CYP2B6-substrater (fx bupropion), når det blev administreret sammen med alpelisib. Resultaterne bør dog betragtes med forsigtighed på grund af begrænsede data (se pkt. 5.2).

I et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og everolimus, et følsomt CYP3A4-substrat, blev det bekræftet, at der ikke er klinisk signifikante PK-interaktioner (fald i AUC på 11,2 %) mellem alpelisib og CYP3A4-substrater. Der blev ikke set nogen ændringer i eksponeringen for everolimus ved alpelisibdoser fra 250 til 300 mg.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib i gennemsnit eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{max} sammenlignet med administration af S-warfarin alene, hvilket indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

Stoffer, der er transportørsubstrater

In vitro-undersøgelser indikerer at alpelisib (og/eller dets metabolit BZG791) har potentiale til at hæmme aktiviteterne af OAT3-transportører og intestinal BCRP og P-gb. Alpelisib skal administreres med forsigtighed når kombineret med substrater af disse transportører, som udviser et snævert terapeutisk index, da alpelisib kan forhøje den systemiske eksponering for disse substrater.

Hormonelle kontrceptiva

Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af interaktionspotentialer mellem alpelisib og hormonelle kontrceptiva.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne raske frivillige og kræftpatienter (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling. Da det aktuelt ikke vides, om alpelisib kan nedsætte virkningen af systemisk, hormonal kontraception, skal kvinder, som anvender hormonal kontraception også anvende en barrieremetode.

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, skal anvende kondom ved samleje under behandling med Vijoice og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af alpelisib til gravide kvinder. Alpelisibs virkningsmekanisme tyder dog på en risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Vijoice bør ikke anvendes under graviditeten medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med alpelisib.

Fertile kvinder skal have taget en graviditetstest, før initiering af behandling med Vijoice.

Amning

Det er ukendt om alpelisib udskilles i human mælk.

Som følge af muligheden for alvorlige bivirkninger hos det ammede spædbarn, frarådes det, at kvinder ammer under behandling og i mindst 1 uge efter den sidste dosis af Vijoice.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende alpelisibs virkning på fertiliteten. Vurderet ud fra studier af toksicitet og fertilitet efter gentagne doser kan alpelisib muligvis nedsætte fertiliteten hos fertile mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vijoice påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed og sløret syn er opstået hos voksne patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib og med Vijoice. Patienter bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, hvis de oplever træthed eller sløret syn under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Hos voksne patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler, var de mest almindelige bivirkninger (uanset grad) hyperglykæmi (27,8 %), diarré (27,8 %), hovedpine (22,2 %), stomatitis (16,7 %), alopeci (16,7 %), dermatitis (16,7 %), tør hud (16,7 %) og kvalme (11,1 %). Bivirkninger af grad 3-4 var nedsat fosfat i blodet (11,1 %), dehydrering (5,6 %), forhøjet kreatinin i blodet (5,6 %) og forhøjet glucose (5,6 %). Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var dehydrering (5,6 %) og hyperglykæmi (5,6 %). Bivirkningen alopeci (uanset grad) førte til dosisreduktion (5,6 %). Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelser (uanset grad), var opkastning (5,6 %), kvalme (5,6 %), tørre slimhinder (5,6 %) og hovedpine (5,6 %).

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler, var de mest almindelige bivirkninger (uanset grad) stomatitis (23,1 %) og diarré (12,8 %). Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 3-4. Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var opkastning (2,6 %) og dehydrering (2,6 %). Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelser (uanset grad), var opkastning (2,6 %) og dehydrering (2,6 %).

De mest almindelige bivirkninger hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie (uanset grad), var abdominalsmerter (33,7 %), hovedpine (30,3 %), diarré (28,1 %) og opkastning (24,7 %). Bivirkninger af grad 3-4 var forhøjet lipase (3,4 %), nedsat appetit (1,1 %) og diarré (1,1 %). Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var diarré (1,1 %), hovedpine (1,1 %) og udslæt (1,1 %). Dosisafbrydelser på grund af en bivirkning forekom hos 9,0 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der krævede dosisafbrydelse, var opkastning (2,2 %), udslæt (2,2 %) og diarré (2,2 %). Bivirkninger, der førte til permanent seponering (uanset grad), var alopeci (2,2 %) og nedsat appetit (1,1 %).

Bivirkningstabel

Listen over bivirkninger er baseret på data fra studier med retrospektiv gennemgang af journaler fra 18 voksne og 39 pædiatriske patienter, som blev behandlet med alpelisib i et *compassionate use* program med en startdosis på 250 mg til voksne patienter og 50 mg til pædiatriske patienter. Medianvarigheden af eksponering var 42 måneder (interval: 3,4 til 74,8 måneder). Listen over bivirkninger er også baseret på data fra et interventionelt klinisk fase II-studie med 89 pædiatriske patienter (herunder 82 patienter i alderen 6 til < 18 år og 7 patienter i alderen 2 til < 6 år), som blev behandlet med alpelisib med en startdosis på 50 mg i en medianvarighed af eksponering på ca. 30 måneder. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først. Desuden er de tilhørende hyppighedskategorier for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 8 Bivirkninger observeret hos patienter, der fik Vioice

Bivirkninger	EPIK-P1 og EPIK-P3* poolede data fra den retrospektive periode		EPIK-P2 ¹	Højeste hyppigheds-kategori på tværs af voksne og pædiatriske patienter
	Voksne patienter N = 18	Pædiatriske patienter N = 39	Pædiatriske patienter N = 89	
	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	
Immunsystemet				
Overfølsomhed [#]	-	-	-	Almindelig
Metabolisme og ernæring				
Hyperglykæmi ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Meget almindelig
Nedsat appetit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Meget almindelig
Dehydrering	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Almindelig
Nervesystemet				
Hovedpine	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen				
Diarré	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Meget almindelig
Opkastning	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Meget almindelig
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Meget almindelig
Kvalme	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Meget almindelig
Mavesmerter	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Meget almindelig
Hud og subkutane væv				
Udslæt ³	-	-	10 (11,2)	Meget almindelig
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Meget almindelig
Tør hud	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Meget almindelig
Alopeci	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Meget almindelig
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Almindelig
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Tørre slimhinder ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Almindelig
Undersøgelser⁷				
Nedsat fosfat i blodet	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Meget almindelig
Nedsat calcium i blodet ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Meget almindelig
Forhøjet kreatinin i blodet	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Meget almindelig
Forhøjet glykosyleret hæmoglobin ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Meget almindelig
Forhøjet glukose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Meget almindelig
Forhøjet lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Meget almindelig

Sværhedsgrad iht. CTCAE Version 4.03.

¹ EPIK-P2 data refererer til perioden med behandling med alpelisib, som inkluderer pædiatriske patienter, som fik mindst én dosis alpelisib, herunder patienter, som skiftede fra placebo til alpelisib efter den placebo-kontrollerede periode på 16 uger.

² Hyperglykæmi: omfatter hyperglykæmi, forhøjet glykosyleret hæmoglobin og forhøjet blodglukose.

³ Udslæt: omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt og papuløst udslæt. Udslæt blev rapporteret hos 13,8 % af voksne patienter, der blev behandlet med den ikke-rekommenderede alpelisib-dosis på 125 mg i EPIK-P2.

⁴ Dermatitis: omfatter dermatitis, medikamentelt udslæt og eksem.

⁵ Akne: omfatter akne og dermatitis acneiform.

⁶ Tørre slimhinder: omfatter mundtørhed, vulvovaginal tørhed.

⁷ Hyppigheder af laboratorieudtryk afspejler den andel af patienter, der oplevede de værste laboratoriemålinger i forhold til *baseline*.

⁸ Korregerede calciumværdier blev anvendt for denne parameter.

⁹ Der foreligger ingen CTCAE-grad.

¹⁰ Forhøjet lipase blev rapporteret hos 23,8 % af voksne patienter, der blev behandlet med den ikke-rekommenderede alpelisib-dosis på 125 mg i EPIK-P2.

* Fyrre patienter i EPIK-P3 fortsatte behandling med alpelisib i en prospektiv periode. Yderligere sikkerhedsdata fra 3-års analysen af den prospektive periode af EPIK-P3, med en yderligere median varighed af eksponering på 39,1 måneder (interval: 17-42 måneder), viste ikke yderligere bivirkninger eller klinisk relevante laboratorieabnormaliteter.

Bivirkninger, der blev rapporteret uden for EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 sikkerhedspopulationen taget i betragtning. Hyppighedskategorien er anslået ud fra EPIK-P2-studiet i henhold til SmPC Guideline 2009 pkt. 4.8, *Adverse reactions from spontaneous reporting*.

Beskrivelse af udvalgte lægemiddelbivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Hos patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler og havde mindst én hændelse med diarré (10/57), var mediantiden til debut af diarré uanset grad 61,3 uger (interval: 3,3 til 123,1 uger) og 12,4 uger (interval: 2,4 til 133,4 uger) hos henholdsvis voksne og pædiatriske patienter. Diarré af grad 2 (maksimal grad) blev rapporteret hos 2,6 % af de pædiatriske patienter. Der blev anvendt obstipantia til behandling af symptomerne hos 11,1 % af de voksne patienter (se pkt. 4.2).

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie og havde mindst én hændelse med diarré (25/89), var mediantiden til debut af diarré uanset grad 14,1 uger (interval: 0,1 til 71,1 uger). Der blev rapporteret om diarré af grad 2 og grad 3 hos henholdsvis 3,4 % og 1,1 % af patienterne. Den maksimale grad var grad 3. Der blev anvendt obstipantia til behandling af symptomerne hos 13,5 % af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Alopeci

Hos voksne patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler og havde mindst én hændelse med alopeci (3/18), var mediantiden til debut af alopeci uanset grad 31,6 uger (interval: 13,0 til 34,0 uger). Hos voksne patienter, indskrevet i et interventionelt klinisk fase II-studie, som blev behandlet med den ikke anbefalede dosis på 125 mg, blev alopeci rapporteret hos 36,3 % af patienterne.

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie og havde mindst én hændelse med alopeci (11/89), var mediantiden til debut af alopeci uanset grad 40,4 uger (interval: 3,6 til 110,6 uger).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningerne, der er set i forbindelse med overdosering ved onkologisk behandling var i overensstemmelse med alpelisibs sikkerhedsprofil og omfattede hyperglykæmi, kvalme, asteni og udslæt.

Behandling

Der bør iværksættes almen symptomatisk og understøttende behandling efter behov i alle tilfælde af overdosering. Der er ingen kendt antidot mod Vijoice.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-hæmmere, ATC-kode: L01EM03

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -specifik klasse I-fosfatidylinositol-3-kinasehæmmer (PI3K α -hæmmer). *Gain-of-function*-mutationer i det gen, der koder for den katalytiske α -underenhed af PI3K (PIK3CA), fører til aktivering af PI3K α - og AKT-signaler, cellulær transformation og generering af tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Somatisk aktiverende mutationer i PIK3CA, der fører til en mosaisk genotype, har vist sig at inducere et spektrum af overvækst og misdannelser, der omfatter en bred gruppe af klinisk genkendelige lidelser kendt som PROS.

Klinisk virkning og sikkerhed

EPIK-P1

Vijoice blev evalueret i et studie med retrospektiv gennemgang af journaler med 57 patienter i alderen 2 år og derover med PROS, som fik Vijoice som en del af et *compassionate use* program. Egnede patienter havde kliniske manifestationer af PROS, som blev vurderet af den behandlende læge som svære eller livstruende og behandlingskrævende, og havde dokumenteret mutation i PIK3CA-genet.

EPIK-P1 omfattede 18 voksne patienter, til hvem den anbefalede dosis af Vijoice var 250 mg. Studiet omfattede også 39 pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), hvoraf 35 fik den anbefalede startdosis af Vijoice på 50 mg. Femogtyve procent (25,6 %) af de pædiatriske patienter havde behov for mindst én dosisforøgelse af Vijoice i løbet af studiet.

Patienternes medianalder ved inklusion var 14 år (interval: 2 til 50 år). 19,3 % af patienterne var i alderen 2 til < 6 år, 21,1 % var i alderen 6 til < 12 år, 28,1 % var i alderen 12 til < 18 år, og 31,6 % var $\geq$ 18 år. 57,9 % var piger/kvinder. Af de inkluderede patienter havde 93,0 % medfødt overvækst, og 7,0 % havde debut af overvækst tidligt i barndommen. Patienterne havde heterogene manifestationer af PROS, herunder medfødte, lipomatøse, vaskulære overvækstmisdannelser, epidermale nævi og skoliose/skelet/spinalanomalisyndrom (*congenital, lipomatous, overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome*; CLOVES; 73,7 %), megalencefali-kapillær misdannelsespolymikrogyri (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria*; MCAP; 14,0 %), Klippel-Trénaunays syndrom (*Klippel-Trenaunay syndrome*; KTS; 8,8 %), lipomatose med infiltration af ansigtet (*facial infiltrating lipomatosis*; FIL; 5,3 %), megalencefali-kapillær misdannelse (MCM; 1,8 %) og andet (3,5 %). Syv procent (7,0 %) af patienterne havde samtidige manifestationer af CLOVES og MCAP.

Medianvarigheden af eksponering for Vijoice var 18,1 måned (interval: 3,4 til 49,9 måneder) hos alle patienter, 19,2 måneder (interval: 8 til 49,9 måneder) hos voksne patienter og 18 måneder (interval: 3,4 til 41,8 måneder) hos pædiatriske patienter. Nioghalvfjerds procent (78,9 %) af alle patienter, 83,3 % af voksne patienter og 76,9 % af pædiatriske patienter fik Vijoice i mere end 12 måneder.

Studiets primære effektendepunkt var andelen af patienter med radiologisk respons i uge 24, bestemt ved uafhængig central radiologisk vurdering (ICRR), defineret som opnåelse af $\geq$ 20 % reduktion i forhold til *baseline* i det samlede målbare mållæsiensvolumen (1 til 3 læsioner), forudsat at ingen af de individuelle mållæsioner havde en stigning på $\geq$ 20 % i forhold til *baseline*, og at der var fravær af progression af ikke-mållæsioner og ingen nye læsioner.

Yderligere effektmål omfattede varighed af respons, defineret som tiden fra første dokumenterede respons til datoen for første dokumenterede sygdomsprogression eller død uanset årsag.

Virkningsresultater for voksne, pædiatriske og alle patienter er vist i tabel 9. Den primære analyse blev lavet på en delmængde af virkningspopulationen (N=37), som bestod af 32 patienter uden manglende respons i uge 24 (komplet sagsanalyse).

Tabel 9 Sammenfatning af virkningsresultater i EPIK-P1

Effektparametre	Voksne patienter	Pædiatriske patienter	Alle patienter
Primær analyse^{1, 2}			
Respondenter ved uge 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Varighed af respons			
Median i måneder (interval)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 måneder	40	71	58
% ≥ 12 måneder	20	71	50
NR: Ikke nået			
+: censureret observation			
¹ Ved <i>baseline</i> havde 81 % af patienterne 1 mællæsion, 16 % havde 2 mællæsioner, og 3 % havde 3 mællæsioner.			
² Som bestemt af ICRR.			

To pædiatriske patienter havde behov for operation på grund af klinisk sygdomsprogression (ikke radiologisk bekræftet) efter uge 24. Ingen patienter udviklede en ny læsion, mens de fik Vioice under studiet. Ved studiets afslutning fik 91,2 % af alle patienter (88,9 % af de voksne patienter og 92,3 % af de pædiatriske patienter) stadig Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 er et åbent, interventionelt, multicenter fase II-studie (forudgået af en retrospektiv, ikke-interventionel periode) med voksne og pædiatriske patienter med svære eller livstruende komplikationer af PROS, som blev behandlet med Vioice som en del af et *compassionate use* program, deltog i EPIK-P1 og fortsatte med at få behandling med alpelisib efter afslutningen af EPIK-P1. Dette var primært et sikkerhedsstudie, som inkluderede nogen virkningsresultater som sekundære endepunkter. Medianvarigheden af eksponeringen til Vioice var 6,7 år (rækkevidde: 0,4 til 9,5).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vioice i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af PROS, i henhold til den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP) P/0412/2022, for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alpelisib filmovertrukne tabletters farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter i alderen 2 år og derover med PROS i et oralt doseringsregime på 50 mg til 250 mg dagligt efter indtagelse af et måltid.

Absorption

Efter oral administration af alpelisib sammen med mad var mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) 3,0 timer. Mad påvirker absorption af alpelisib ved høje doser, og Vioice skal tages umiddelbart efter et måltid på omtrent samme tidspunkt hver dag (se pkt. 4.2 og 6.6).

Relativ biotilgængelighed

Det er ikke påvist, at en knust filmovertrukket tablet administreret som oral suspension i vand er bioækvivalent med en intakt filmovertrukket tablet. Imidlertid blev der i et komparativt studie af relativ biotilgængelighed ved en dosis på 300 mg, der anbefales i onkologisk sammenhæng, vist at suspension af den knuste tablet havde en lignende eksponering som de intakte tabletter (C_{max} -forhold 1,00, AUC-forhold 0,96), hvilket indikerer, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen.

Alpelisib 50 mg filmovertrukne tabletter er bioækvivalente med alpelisib 50 mg granulat administreret efter et LFLC-måltid, hvilket indikerer, at der ikke er nogen klinisk relevant forskel i hastighed og omfang af absorption af alpelisib ved disse to lægemiddelformer, når de administreres sammen med mad.

Effekt af mad

Mad påvirker absorptionen af alpelisib ved høje doser. Hos voksne raske frivillige, der fik en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg, der anbefales i onkologisk sammenhæng, medførte et fedt- og kalorierigt (*high-fat high-calorie*; HFHC) måltid en stigning i AUC_{inf} på 73 % og C_{max} på 84 %, og et LFLC-måltid medførte en stigning i AUC_{inf} på 77 % og C_{max} på 145 % i forhold til under fastende forhold. Den potentielle årsag til fødevarereffekten er øget gastrointestinal opløselighed via galde, der udskilles som respons på indtagelse af mad uafhængigt af fedt- eller kalorieindhold i måltidet.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning på alpelisibs farmakokinetik efter en enkelt oral dosis på 50 mg alpelisib som granulat, taget sammen med et LFLC-måltid, sammenlignet med fastende administration (se produktresuméet for Vioice 50 mg granulat i brev).

Fordeling

Alpelisib bindes moderat til proteiner med en fri fraktion på 10,8 % uanset koncentration. Alpelisib blev ligeligt fordelt mellem røde blodlegemer og plasma med en gennemsnitlig blod-til-plasmaratio på 1,03 *in vivo*. Da alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, forventes der ingen penetration af blod-hjernebarrieren. Alpelisibs fordelingsvolumen ved *steady state* efter oral dosering (V_{ss}/F) blev ved populations-PK-modellering estimeret at være ca. 136 liter hos en referencepatient med PROS (kvinde, normal nyrefunktion, 61 kg).

Biotransformation

Det er påvist i *in vitro*-studier, at den primære metabolisering sker ved dannelse af hydrolysemetabolit BZG791 via kemisk og enzymatisk amidhydrolyse, efterfulgt af CYP3A4-medieret hydroxylering. Alpelisibhydrolysen sker systematisk, både via kemisk nedbrydning og enzymatisk hydrolyse via ubikvitært udtrykte, høj-kapacitetsenzym (esteraser, amidaser, cholinesterase), der ikke er begrænset til leveren. CYP3A4-medierede metabolitter og glukuronider udgjorde ~15 % af dosis; BZG791 udgjorde ~40-45 % af dosis. Resten af den dosis, der blev fundet som uændret alpelisib i urin eller fæces, blev enten udskilt som alpelisib eller ikke absorberet.

Elimination

Alpelisibs halveringstid blev ved populationsfarmakokinetisk modellering estimeret til at være 7,7 timer hos en referencepatient med PROS (kvinde, normal nyrefunktion, 61 kg).

I et humant masse-balancestudie efter oral administration blev alpelisib og dets metabolitter primært fundet i fæces (81,0 %) som alpelisib, eller metaboliseret som BZG791. Udskillelsen i urin er minimal (13,5 %) med uomdannet alpelisib (2 %). Efter en enkelt oral dosis [¹⁴C]-alpelisib blev 94,5 % af den totale administrerede radioaktive dosis genfundet i løbet af 8 dage.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken blev påvist at være lineær med hensyn til dosis og tid mellem 30 og 450 mg ved indtagelse sammen med mad. Eksponeringen (AUC) for alpelisib er kun en smule højere ved *steady state* efter gentagne doser end efter en enkelt dosis, med en gennemsnitlige akkumulation på 1,3 til 1,5 ved daglig dosering.

Metabolisk interaktion

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

I et lægemiddelinteraktionsstudie viste samtidig administration af gentagne doser alpelisib 300 mg med en enkelt dosis af sensitive substrater af CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), administreret som en blanding, at der ikke er nogen klinisk betydningsfuld PK-interaktion. Dataene for CYP2B6-substratet (bupropion) skal fortolkes med forsigtighed på grund af den lille stikprøvestørrelse.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gentagne doser af 300 mg alpelisib ved *steady state* eksponeringen af S-warfarin med gennemsnitligt 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{max} sammenlignet med administration af S-warfarin alene. Dette indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med det sensitive CYP3A4- og P-gp-substrat everolimus hos patienter med fremskredne solide tumorer faldt AUC med 11,2 %. Der forventes ingen klinisk relevant ændring som et resultat af lægemiddelinteraktion med CYP3A4-substrater.

CYP3A4-induktorer

Et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor, bekræftede at der er klinisk signifikant PK-interaktion mellem alpelisib og stærke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Transportør-baseret interaktion

Baseret på *in-vitro* data kan hæmning af den renale organiske aniontransportør OAT3 af alpelisib (og/eller dens metabolit BZG791) ikke udelukkes hos patienter ved den terapeutiske dosis.

Alpelisib udviste kun svag *in vitro*-hæmning af de ubikvitært udtrykte efflukstransportører (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier transporters* ved leverens indløb (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og *solute carrier transporters* i nyrene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Da ubundne systemiske *steady state*-koncentrationer (eller koncentrationerne ved leverens indløb) ved både den terapeutiske dosis og den maksimalt tolererede dosis er signifikant lavere end de eksperimentelt bestemte ubundne hæmningskonstanter eller IC₅₀, vil hæmningen ikke medføre klinisk signifikans. Grundet den høje koncentration af alpelisib i intestinal lumen kan en effekt på intestinal P-gp og BCRP ikke fuldkommen udelukkes.

Særlige populationer

Effekt af alder og køn

Populations-PK-analyser baseret på data fra voksne cancerpatienter samt voksne og pædiatriske patienter med PROS indikerede, at effekt af alder og køn på den systemiske eksponering for alpelisib ikke forventes at kræve dosisjustering.

Effekt af legemsvægt

Populations-PK-analyser baseret på data fra voksne cancerpatienter samt voksne og pædiatriske patienter med PROS indikerede, at alpelisibs tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen øges med legemsvægten. Deraf er lavere legemsvægt associeret med højere systemisk eksponering, hvorimod højere legemsvægt er associeret med lavere eksponering for samme dosis. Baseret på tilgængelig data, anses størrelsen på denne effekt ikke at være klinisk relevant og medfører ikke en anbefalet dosisjustering hos voksne patienter med PROS.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Det observerede *steady-state* PK-data hos pædiatriske patienter med PROS indikerer en tydelig effekt af legemsvægt på alpelisib-eksponering. Hos pædiatriske patienter i alderen 6 til <18 år, som fik behandling med alpelisib 50 mg én gang dagligt, faldt middel *steady-state* AUC_{24h} fra ca. 7.250 ng·t/ml hos patienter <30 kg til 2.540 ng·t/ml hos patienter ≥60 kg (≈65 % fald), mens middel C_{max,ss} faldt fra ca. 747 ng/ml til 300 ng/ml (≈60 % fald).

Alpelisibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter under 2 år er ikke klarlagt.

Ældre

Baseret på en populations-PK-analyse af patienter med cancer og patienter med PROS, som omfattede 174 patienter med cancer i alderen 65 år eller derover med en maksimal alder på 87 år, forudsiges der ingen klinisk relevant indvirkning af alder på den systemiske eksponering for alpelisib. Der foreligger ingen PK-data for ældre patienter med PROS.

Race/etnicitet

Den populationsfarmakokinetiske analyse af data fra voksne patienter med cancer samt voksne og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 542 hvide patienter, 107 asiatiske patienter, 12 sorte eller afroamerikanske patienter, 21 patienter af anden race og 15 patienter med ukendt race indikerer ingen klinisk relevant effekt af race på den systemiske eksponering for alpelisib.

Den populationsfarmakokinetiske analyse af data fra voksne patienter med cancer og voksne og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 105 patienter af latinamerikansk etnicitet, 523 patienter uden latinamerikansk etnicitet og 69 patienter af ukendt etnicitet, indikerer ingen klinisk relevant indvirkning af etnicitet på den systemiske eksponering for alpelisib.

Nedsat leverfunktion

Et PK-studie med voksne deltagere med normal eller nedsat leverfunktion indikerede, at moderat og svært nedsat leverfunktion ikke har nogen klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Hos deltagere med svært nedsat leverfunktion var den maksimale eksponering for alpelisib sammenlignelig med den hos raske deltagere (C_{max} GMR [geometrisk middelværdi] = 1,00) og total eksponering for alpelisib var cirka 26 % højere (AUC_{last} GMR = 1,26; AUC_{inf} GMR = 1,25).

Nedsat nyrefunktion

Den populations-PK-analyse af data fra voksne patienter med cancer og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 433 patienter med normal nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / (CLcr 60 til $< 90 \text{ ml/min}$) og 66 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) indikerer, at let og moderat nedsat nyrefunktion ikke har nogen indvirkning på eksponeringen for alpelisib, der ville kræve dosisjustering. Der foreligger ingen PK-data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Størstedelen af de observerede virkninger af alpelisib var relateret til alpelisibs farmakologiske virkning som en $\text{p110}\alpha$ -specifik hæmmer af PI3K-vejen, såsom virkningen på glukosehomeostasen, der resulterer i hyperglykæmi og risikoen for forhøjet blodtryk. De primære målorganer for bivirkninger var knoglemarven og lymfevævet, bugspytkirtlen og visse reproduktionsorganer hos begge køn. I studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 4 eller 13 uger, der blev påbegyndt med 8-10 uger gamle rotter, blev der set degenerative virkninger i fortænder og knoglevækstplader. Ved niveauet uden observerede bivirkninger (*no observed adverse effect level*; NOAEL) i studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 4 uger var eksponeringsniveauerne henholdsvis 1,3 og 2,5 gange den estimerede eksponering (AUC) hos voksne og pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på henholdsvis 250 og 50 mg/dag. I studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 13 uger var eksponeringsniveauerne 0,2 og 0,3 gange den estimerede eksponering (AUC) hos voksne og pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på henholdsvis 250 og 50 mg/dag. Bivirkningerne på knoglemarv, knoglevækstplader, fortænder og lymfevæv var generelt reversible ved ophør af behandling. Virkningerne på bugspytkirtlen og reproduktionsorganerne var ikke fuldstændigt reversible, men der blev set en tendens mod reversion. Der blev påvist inflammatoriske hudforandringer i eksploratoriske rottestudier. I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret bivirkninger ved klinisk relevante doser baseret på AUC.

Kardiovaskulær sikkerhedsfarmakologi

Der blev vist *in vitro* hæmning af hERG kanaler (IC_{50} på $9,4 \mu\text{M}$ svarende til cirka $4,2 \mu\text{g/ml}$ frit lægemiddel) ved koncentrationer ~ 21 gange og ~ 31 gange højere end den estimerede maksimale plasmakoncentration af ubundet alpelisib hos mennesker ved de anbefalede maksimale alpelisib-doser til voksne og børn på henholdsvis 250 mg/dag (voksne) eller 50 mg/dag (2 til 5 år). Der blev ikke observeret nogen relevant elektrofysiologisk effekt hos hunde.

Karcinogenicitet og genotoksicitet

Alpelisib var ikke kræftfremkaldende i et 2-årigt karcinogenicitetsstudie udført på rotter, når det blev administreret ved daglig oral sonde i doser op til 4 mg/kg (ca. 0,3 gange den kliniske eksponering hos patienter ved den højeste anbefalede dosis på 250 mg/dag baseret på AUC).

Resultater af standardmæssige *in vitro* genotoksicitetsstudier med alpelisib var negative. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering udført på rotter, hvor mikronukleuanalyse blev integreret, var alpelisib ikke genotoksisk op til eksponeringsniveau på omkring 2,6 og 5,0 gange den estimerede eksponering (AUC) hos mennesker ved den anbefalede alpelisib-dosis på henholdsvis 250 eller 50 mg/dag.

Reproduktionstoksicitet

Embryoføtale udviklingsstudier i rotter og kaniner har vist, at oral administration af alpelisib under organogenesen inducerede embryotoksicitet, føtotoksicitet og teratogenicitet. Efter prænatal eksponering for alpelisib hos rotter og kaniner blev der set øget forekomst af præ- og postimplantationstab, reduceret fostervægt og øget forekomst af føtale misdannelser (forstørret hjerneventrikel, nedsat knogleossifikation og skeletale misdannelser). Disse virkninger blev observeret ved eksponeringer, der var lavere end den gennemsnitlige eksponering, som forventes hos voksne patienter, der behandles med 250 mg/dag alpelisib, hvilket indikerer potentiel klinisk relevans.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der set bivirkninger i reproduktionsorganerne, såsom vaginal eller uterin atrofi og østruscyklusvariationer hos rotter, nedsat vægt af prostata og testis hos rotter og hunde og prostata atrofi hos hunde ved kliniske relevante doser baseret på AUC.

I fertilitetsstudier udført i han- og hunrotter, blev lignende effekter på fertiliteten observeret. I hunrotter blev der observeret øget præ- og post-implantative tab, hvilket medførte reduceret antal af implantationssteder og levende embryoer, ved eksponeringsniveauer (AUC) omkring to gange af den anbefalede voksne dosis på 250 mg/dag. I hanrotter var fertiliteten og reproduktionsniveauet, inklusive antal sædceller og motilitetsparametre, upåvirkede ved eksponeringsniveauer svarende til den estimerede eksponering (AUC) hos mennesker ved en anbefalet dosis på 250 mg/dag. Ved eksponeringsniveauer (AUC) på eller under den anbefalede voksne dosis på 250 mg/dag, var kirtelvægten (sædblærer, prostata) dog reduceret og korrelerede mikroskopisk med atrofi og/eller reduceret udskillelse i henholdsvis prostata og sædblærer.

Fototoksicitet

I en *in vitro*-fototoksicitetstest på Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen i mus blev der ikke identificeret noget relevant fototoksicitetspotentiale for alpelisib.

Studier i unge dyr

I et 9-ugers toksicitetsstudie i unge rotter, initieret i 7-dag gamle dyr, resulterede en NOAEL af 6 mg/kg/dag i mindre eksponeringsniveauer (AUC) end i pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 50 mg/dag. Ved en dosis på 20 mg/kg/dag (2,2 til 4,2 gange den estimerede eksponering (AUC) i pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 50 mg/dag), blev der observeret non-reversible nyre-bivirkninger, herunder lille til moderat stigning i vaskulær/perivaskulær, ekstracellulær matrix-aflejring i små årer og lille til moderat tubulær degeneration/regeneration i renal papilla og medulla. Der blev observeret korrelerende minimalt højere urea-nitrogen-koncentrationer ved slutningen af restitutionperioden. Disse effekter forventes ikke at være klinisk relevante for patienter i alderen 2 år og derover baseret på sammenligning mellem arter af postnatal nyreudvikling.

Yderligere blev lavere legemsvægt, gavn af nedsat legemsvægt, forsinket seksuel modning hos hanner og reducerede femurlængder, observeret ved 20 mg/kg/dag. Der blev ikke rapporteret nogen histopatologiske fund i knogler (herunder vækstplader).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Mannitol (E421)
Natriumstivelsesglycolat
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172), gælder kun styrkerne 50 mg og 200 mg
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talcum (E553b)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort med forseglede blisterlommer af PVC/PCTFE/alu (polyvinylchlorid/polychlortrifluorethylen/aluminium), der indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Vijoice 50 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 28 filmovertrukne tabletter.

Vijoice 125 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 28 filmovertrukne tabletter.

Vijoice 50 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 56 filmovertrukne tabletter (28 á 50 mg og 28 á 200 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner om klargøring og administration af Vijoice som oral suspension

Vijoice kan klargøres som oral suspension til patienter, som ikke kan synke tabletter. Denne suspension skal indtages sammen med mad (se pkt. 4.2):

- Læg Vijoice-tabletten/-tabletterne i et glas med 50-150 ml vand og lad blandingen stå i ca. 5 minutter, før tabletterne knuses. Suspensionen må kun klargøres med vand.
- Knus tabletten/tabletterne med en ske, og rør rundt, indtil der opnås en oral suspension.
- Administrér den orale suspension straks efter klargøring.
- Efter administration af den orale suspension hældes der ca. 20-50 ml vand i det samme glas. Rør rundt med den samme ske for at resuspendere eventuelle resterende partikler, og administrér hele koppens indhold. Gentag dette trin, hvis der er partikler tilbage.
- Bortskaf den orale suspension, hvis den ikke administreres inden for 60 minutter efter klargøring.

Instruktioner om klargøring og administration af Vioice via ernæringssonde

Hos patienter, der ikke er i stand til at synke, kan Vioice administreres via en ernæringssonde. Vioice filmovertrukne tabletter skal klargøres som suspension og administreres via en nasogastrisk silikone- eller polyurethansonde med en diameter på 5-12 Fr (maksimal evalueret sondelængde: 160 cm) eller via en gastrisk silikonesonde med en diameter på 12-24 Fr (maksimal evalueret sondelængde: 3,5 cm) (se pkt. 4.2).

Vioice-tabletterne skal klargøres som suspension på følgende måde:

- Læg Vioice-tabletten/-tabletterne i et glas med ca. 40 ml vand og lad blandingen stå i ca. 5 minutter, før tabletterne knuses. Suspensionen må kun klargøres med vand.
- Knus tabletten/tabletterne med en ske, og rør rundt, indtil der opnås en suspension.
- Straks efter klargøring trækkes suspensionen fra glasset op i en sprøjte og administreres via ernæringssonden.
- Efter administration af suspensionen via ernæringssonden hældes ca. 40 ml vand i det samme glas. Rør i væsken med den samme ske for at resuspendere eventuelle resterende partikler. Træk indholdet af glasset op i den samme sprøjte, og administrér det via ernæringssonden. Gentag dette trin, hvis der er partikler tilbage.
- Bortskaf suspensionen, hvis den ikke administreres inden for 60 minutter efter klargøring.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg granulat i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 50 mg alpelisib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat i brev (granulat).

Hvid til næsten hvid, fritflydende pulverblanding og granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vijoice er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 2 år og derover med svære eller livstruende manifestationer af PIK3CA-relateret overvækstspektrum (PROS), som har behov for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Vijoice skal initieres af en læge med erfaring i behandling af PROS.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis til voksne patienter er 250 mg én gang dagligt. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår sygdomsprogression, forværring af PROS-relaterede symptomer eller uacceptabel toksicitet efter den behandlende læges skøn.

Pædiatrisk population (i alderen 2 til < 18 år)

Den anbefalede startdosis til pædiatriske patienter er 50 mg én gang dagligt. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår sygdomsprogression, forværring af PROS-relaterede symptomer eller uacceptabel toksicitet efter den behandlende læges skøn.

Hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 6 år bør det overvejes at øge dosis til 125 mg én gang dagligt for at optimere responset (klinisk/radiologisk) efter 24 ugers behandling med 50 mg én gang dagligt. Når en pædiatrisk patient fylder 18 år, skal det overvejes at øge dosis gradvist op til 250 mg. Anbefalede dosisøgninger efter aldersgruppe er anført i tabel 1.

Tabel 1 Anbefalede dosisniveauer hos den pædiatriske population (i alderen 2 til < 18 år)

Patientens alder (år)	Startdosis	Dosisøgning
2 til < 6	50 mg én gang dagligt	Ikke relevant
6 til < 18	50 mg én gang dagligt	125 mg én gang dagligt

Lægemiddelformen 50 mg granulat i brev bør kun anvendes til at få en dosis på 50 mg. Hos voksne patienter skal lægemiddelformen 50 mg granulat i brev kun anvendes i tilfælde af dosisreduktion (se tabel 2). Der må ikke kombineres flere breve á 50 mg granulat for at få doser på 125 mg, 200 mg eller 250 mg.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, kan den tages umiddelbart efter mad op til 9 timer efter den sædvanligvis tages. Hvis der er gået mere end 9 timer, skal den glemte dosis springes over den dag. Næste dag skal dosen tages på det sædvanlige tidspunkt.

Opkastning

Hvis patienten kaster op efter indtagelse af dosen, skal patienten ikke tage en ekstra dosis den dag, men blot fortsætte doseringsplanen den efterfølgende dag på det sædvanlige tidspunkt.

Dosisændringer

Svære eller intolerable bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse, dosisreduktion og/eller seponering af Vioice.

De anbefalede dosisreduktioner af Vioice ved bivirkninger hos de voksne og pædiatriske populationer er anført i tabel 2.

Tabel 2 Anbefalede dosisreduktioner af Vioice ved bivirkninger hos voksne og pædiatriske patienter

Handling	Vioice-dosis før dosisreduktion	Reduceret Vioice-dosis
Voksne patienter		
Første dosisreduktion	250 mg én gang dagligt	125 mg én gang dagligt
Anden dosisreduktion	125 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt
Pædiatriske patienter		
Dosisreduktion	125 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt
	50 mg én gang dagligt	Ikke relevant

Vioice skal seponeres hos voksne eller pædiatriske patienter, som ikke tåler 50 mg dagligt.

Tabel 3 til 6 opsummerer anbefalingerne vedrørende midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice til håndtering af specifikke bivirkninger. Behandlingsplanen for den enkelte patient bør baseres på den behandlende læges kliniske vurdering, herunder bekræftelse af laboratorieværdier, hvis dette vurderes at være nødvendigt, og en individuel benefit/risk-vurdering.

Hyperglykæmi

Konsultation med en læge med erfaring i behandling af hyperglykæmi bør altid overvejes og anbefales hos præ-diabetiske patienter eller patienter med fastende glukose (FG) > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l, *body mass index* (BMI) ≥ 30 eller alder ≥ 75 år.

Patienter med diabetes bør altid konsultere en endokrinolog med speciale i diabetes eller en læge, som har erfaring i behandling af patienter med hyperglykæmi.

Tabel 3 Dosisændring og håndtering ved hyperglykæmi

FG-værdier ¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Dosisændring og håndtering må kun baseres på FG (plasma/blod)-værdier.	
Grad 1 > ULN*-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² . Voksne patienter: - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling^{2,3} skal Vioice-dosis reduceres med 1 dosisniveau, og de FG-værdi-specifikke anbefalinger følges. Pædiatriske patienter: - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling^{2,3}, skal Vioice afbrydes indtil forbedring til grad ≤ 1. Herefter genoptages behandlingen med Vioice på 50 mg, og de FG-værdi-specifikke anbefalinger følges.
Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Afbryd Vioice. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² , og overvej yderligere antidiabetika såsom insulin ³ i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder, som klinisk indiceret. Indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling (fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser). Voksne patienter: - Hvis FG falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, kan Vioice genoptages på næste lavere dosisniveau. - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, anbefales det at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi. - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage efter passende antidiabetisk behandling^{2,3}, skal behandling med Vioice seponeres permanent. Pædiatriske patienter: - Hvis FG falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, kan Vioice genoptages på 50 mg. - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, anbefales det at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi, for at vurdere om behandling med Vioice skal genoptages eller seponeres permanent. - Hvis FG ikke falder til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage efter passende antidiabetisk behandling^{2,3}, skal Vioice seponeres permanent. - Hvis hyperglykæmi vender tilbage i grad ≥ 3, bør det overvejes at seponere Vioice permanent.

Grad 4 $> 27,8 \text{ mmol/l}$ $(\geq 500 \text{ mg/dl})$	Afbryd Vioice. Iværksæt eller intensivér passende antidiabetisk behandling^{2,3} (indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling [fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser]), og kontrollér FG igen inden for 24 timer og som klinisk indiceret. • Hvis FG falder til $\leq 27,8 \text{ mmol/l}$ ($\leq 500 \text{ mg/dl}$), skal de FG-værdi-specifikke anbefalinger for grad 3 følges. • Hvis FG bekræftes at være $> 27,8 \text{ mmol/l}$ ($\geq 500 \text{ mg/dl}$), skal behandling med Vioice seponeres permanent.
*ULN: <i>Upper limit of normal</i> (øvre normalgrænse) ¹ Fastende glukose (FG)-niveauer afspejler sværhedsgrad af hyperglykæmi i henhold til CTCAE Version 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. ² Behandling med passende antidiabetika, som fx metformin til patienter ≥ 10 år eller SGLT2-hæmmere eller insulin-sensibilisatorer (som fx thiazolidinedioner eller dipeptidyl peptidase-4-hæmmere) til voksne patienter, bør initieres, og anbefalingerne for dosering og dosistitrering i det relevante produktresumé bør gennemgås sammen med lokale retningslinjer for diabetesbehandling. ³ Som anbefalet i <i>compassionate use</i>-programmet, kan der anvendes insulin i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder. Det vil dog sikkert ikke være nødvendigt i de fleste tilfælde af hyperglykæmi, der er induceret af alpelisib, eftersom alpelisib har en kort halveringstid, og glukoseniveauet forventes at vende tilbage til normalniveauet efter afbrydelsen af Vioice.	

Udslæt

Profylaktisk behandling med oralt antihistamin kan overvejes på tidspunktet for opstart af behandling med Vioice. Antihistaminer anbefales desuden til symptomhåndtering i forbindelse med udslæt.

Der bør iværksættes behandling med topikale kortikosteroider ved det første tegn på udslæt, og systemiske kortikosteroider bør overvejes i tilfælde af moderat til svært udslæt. Afhængigt af udslættets sværhedsgrad kan midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 4. Hvis diagnosen bekræftes til at være svær, kutan bivirkning (*severe cutaneous adverse reaction*; SCAR), bør Vioice seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Tabel 4 Dosisændring og håndtering ved udslæt

Grad ¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter ²
Alle grader	Det bør altid overvejes at konsultere en dermatolog.
Grad 1 ($< 10 \%$ af BSA* med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt topikal kortikosteroidbehandling. Overvej tilføjelse af oral antihistaminbehandling til symptomhåndtering. Tilføj en lav dosis systemisk kortikosteroid, hvis det aktive udslæt ikke er forbedret inden for 28 dage med passende behandling.
Grad 2 ($10\text{-}30 \%$ af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt eller intensivér topikal kortikosteroidbehandling og oral antihistaminbehandling. Overvej behandling med systemiske kortikosteroider i lav dosis. Hvis udslættet bedres til grad ≤ 1 inden for 10 dage, kan systemisk kortikoid seponeres.

Grad 3 (fx svært udslæt, hvor der ikke responderes på medicinsk behandling) ($> 30\%$ af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Afbryd Vioice og iværksæt eller intensivér topikal/systemisk kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Voksne patienter: - Efter udslættet bedres til grad ≤ 1, genoptages Vioice på næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter: - Efter udslættet bedres til grad ≤ 1, skal Vioice enten genoptages på 50 mg og fortsætte behandling med orale antihistaminer eller Vioice skal seponeres permanent. - Seponér Vioice permanent, hvis: - der blev givet antihistaminer på tidspunktet for fremkomst af udslættet, og dosis af disse ikke kan øges - udslættet vender tilbage ved grad ≥ 3
Grad 4 (fx svære, bulløse, blisterdannende eller eksfoliative hudlidelser) (enhver % af BSA forbundet med omfattende superinfektion, hvor intravenøse antibiotika er indiceret; livstruende konsekvenser)	Seponér Vioice permanent.
*BSA: <i>Body surface area</i> (legemsoverfladeareal) ¹ Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0 ² Antihistaminer administreret forud for fremkomst af udslæt kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af udslæt.	

Diarré eller colitis

Hos pædiatriske patienter bør det overvejes at konsultere en læge med erfaring i behandling af mave-tarm-sygdomme.

Tabel 5 Dosisændring og håndtering ved diarré eller colitis

Grad¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Grad 1	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret.
Grad 2	Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1. Genoptag derefter Vioice på samme dosisniveau. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Voksne patienter²: • Ved tilbagevendende grad ≥ 2, afbrydes Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Genoptag herefter Vioice ved det næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter²: • Ved tilbagevendende grad ≥ 2, afbrydes Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Genoptag herefter Vioice på 50 mg.
Grad 3	Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Voksne patienter^{2,3}: • Når der er bedring til grad ≤ 1, genoptages Vioice ved det næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter^{2,3}: • Når der er bedring til grad ≤ 1 skal Vioice enten genoptages på 50 mg eller seponeres permanent. • Ved tilbagevendende grad ≥ 3 bør det overvejes at seponere Vioice permanent.
Grad 4	Seponér Vioice ³ permanent.
¹ Sværhedsgrad iht. CTCAE Version 5.0. ² Ved colitis af grad 2 og 3: overvej yderligere behandling såsom steroider. ³ Ved diarré af grad 3 og 4, skal patienter behandles efter gældende lokale standarder, herunder elektrolytmonitorering, indgivelse af antiemetika og midler mod diarré og/eller væsketilførsel og elektrolyttilskud som klinisk indiceret.	

Tabel 6 Dosisændring og håndtering ved andre toksiciteter (eksklusive hyperglykæmi, udslæt og diarré eller colitis)

Grad ¹	Anbefaling for voksne og pædiatriske patienter
Grad 1 eller 2	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Vioice. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret ^{2,3,4,5} .
Grad 3	Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 . Voksne patienter^{2,3}: - Når der er bedring til grad ≤ 1 genoptages Vioice på næste lavere dosisniveau. Pædiatriske patienter^{4,5}: - Når der er bedring til grad ≤ 1 skal Vioice enten genoptages på 50 mg eller seponeres permanent. - Ved tilbagevendende bivirkning af grad ≥ 3 bør det overvejes at seponere Vioice permanent. - Overvej at konsultere en kvalificeret læge med specifik erfaring med de pågældende bivirkninger.
Grad 4	Seponér Vioice permanent.
¹ Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0 ² Ved grad 2 total-bilirubin stigning hos voksne patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1 . Hvis der sker bedring inden for ≤ 14 dage, genoptages ved det samme dosisniveau. Hvis der sker bedring > 14 dage, genoptages Vioice ved det næste lavere dosisniveau. ³ Ved pankreatitis af grad 2 og 3 hos voksne patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 , og genoptag på næste lavere dosisniveau. Dosis må kun reduceres én gang. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Vioice seponeres permanent. ⁴ Ved grad 2 total-bilirubin stigning hos pædiatriske patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 . Hvis der sker bedring inden for ≤ 14 dage, genoptages ved det samme dosisniveau. Hvis der sker bedring > 14 dage, genoptages Vioice på 50 mg (hos patienter, der får 125 mg- eller 50 mg-doser). ⁵ Ved pankreatitis af grad 2 og 3 hos pædiatriske patienter: Afbryd Vioice-doseringen indtil bedring til grad ≤ 1 og genoptag Vioice med 50 mg. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Vioice seponeres permanent.	

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed i denne population, da der ikke forelægger nogen kliniske data.

Nedsat leverfunktion

Vurderet ud fra et studie vedrørende nedsat leverfunktion med voksne forsøgspatienter med normal eller nedsat leverfunktion, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Vurderet ud fra en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse med voksne patienter med kræft og pædiatriske patienter med PROS, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let (eGRF 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGRF 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion, da der ikke er nogen erfaring med alpelisib hos denne population.

Pædiatrisk population

Vioices sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Administration

Vijoice er til oral anvendelse. Det skal indtages umiddelbart efter mad og på ca. samme tidspunkt hver dag (se pkt. 5.2).

Granulatet kan enten hældes direkte på tungen eller blandes med vand, mælk, æblejuice, yoghurt eller æblepuré (se pkt. 6.6).

Hvert brev er beregnet udelukkende til engangsbrug. Der må ikke anvendes delvise mængder af granulat fra et brev til at klargøre en dosis.

Brevet må ikke anvendes, hvis forseglingen er i stykker.

Hos patienter, der ikke kan synke, kan Vijoice administreres via en ernæringssonde. Granulatet skal administreres via en nasogastrisk sonde af silikone eller polyurethan med en diameter på 8-12 Fr eller via en gastrisk sonde af silikone med en diameter på 12-24 Fr (se pkt. 6.6).

Vijoice granulat i brev og Vijoice filmovertrukne tabletter må ikke kombineres for at få den ordinerede dosis på 125 mg eller 250 mg. Patienter, som skal have disse højere doser, skal tage filmovertrukne tabletter. Se produktresuméet for Vijoice filmovertrukne tabletter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner)

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock og angioødem), der manifesterer sig som symptomer, inklusive men ikke begrænsede til dyspnø, rødmen, udslæt, feber eller takykardi, er forekommet hos patienter, der blev behandlet med Vijoice (se pkt. 4.8). Vijoice bør seponeres permanent og bør ikke genoptages hos patienter med alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Der bør straks iværksættes hensigtsmæssig behandling.

Alvorlige kutane bivirkninger (*severe cutaneous adverse reactions*; SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), er forekommet hos voksne patienter, der fik behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng, og kan forekomme hos patienter, der behandles med Vijoice.

Behandling bør ikke initieres hos patienter med en anamnese med SCARs.

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på SCARs (fx prodromalsymptomer i form af feber, influenza-lignende symptomer, slimhindelæsioner eller progressivt hududslæt). Hvis der opstår tegn eller symptomer på SCARs, bør Vijoice afbrydes indtil ætiologien bag reaktionen er blevet fastlagt. Det anbefales at konsultere en dermatolog.

Hvis en SCAR bekræftes, bør Vijoice seponeres permanent. Vijoice bør ikke genoptages hos patienter, der tidligere har oplevet SCARs. Hvis en SCAR ikke bekræftes, kan det kræve dosisændringer, topikale eller systemiske kortikosteroider eller oral antihistaminbehandling, som beskrevet i tabel 4 (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Der er observeret svær hyperglykæmi, i nogle tilfælde associeret med hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) hos patienter, der fik behandling med Vioice (se pkt. 4.8). Der er forekommet tilfælde af ketoacidose med dødelig udgang hos patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib.

Status for diabetes og prædiabetes ved *baseline*, BMI ved *baseline* ≥ 30 og alder ved *baseline* ≥ 75 år har vist sig at være risikofaktorer for hyperglykæmi hos patienter, der fik behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng.

Da hyperglykæmi kan indtræde hurtigt efter opstart af behandlingen, anbefales hyppig selv-monitorering i de første 4 uger, og især i de første 2 uger af behandlingen, som klinisk indiceret. Den anbefalede specifikke plan for monitorering af FG er vist i tabel 7.

Alle patienter bør informeres om livsstilsændringer, der kan reducere hyperglykæmi (fx diætrestrictioner og fysisk aktivitet).

Tabel 7 Plan for FG-monitorering

	Anbefalet plan for monitorering af FG* og HbA1c-niveauer hos alle patienter i behandling med Vioice	Anbefalet plan for monitorering af FG og HbA1c-niveauer hos patienter med diabetes, prædiabetes, BMI ≥ 30 eller alder på ≥ 75 år i behandling med Vioice
Ved screening, før opstart af behandling med Vioice	Undersøg FG, HbA1c og optimér patientens blodsukkerniveau (se tabel 3).	
Efter opstart af behandling med Vioice	Monitorér/selvkontrollér FG mindst en gang om ugen i de første 2 uger og derefter mindst hver 4. uge og som klinisk indiceret, i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson ¹ .	Monitorér/selvkontrollér FG hyppigere i mindst to uger. Fortsæt herefter monitorering af FG-niveau efter behov for at behandle hyperglykæmi i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson ¹ .
	HbA1c bør monitoreres hver 3. måned som klinisk indiceret.	
Hvis der opstår hyperglykæmi efter opstart af behandling med Vioice	Monitorér FG-niveau regelmæssigt, i henhold til lokale retningslinjer og som minimum indtil FG falder til normalniveau.	
	Under behandling med antidiabetika fortsættes monitorering af FG-niveau mindst én gang om ugen i 8 uger. Herefter én gang hver 2. uge, og monitorér FG i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson med ekspertise i behandling af hyperglykæmi.	
* FG: fastende glukose		
¹ Al glukoseovervågning skal udføres efter lægens skøn, som klinisk indiceret.		

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på hyperglykæmi (fx udpræget tørst, hyppigere vandladning end normalt eller øget urinmængde, øget appetit med vægttab).

Vioice's sikkerhed hos patienter med type 1-diabetes og ukontrolleret type 2-diabetes er ikke klarlagt. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan have behov for intensiveret diabetesbehandling og bør monitoreres tæt.

Afhængigt af sværhedsgraden af hyperglykæmi kan afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

Der er forekommet pneumonitis, herunder alvorlige tilfælde af pneumonitis/akut interstitiel lungesygdom hos voksne patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib, og kan forekomme hos patienter, der får behandling med Vioice. Patienter bør rådes til omgående at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer. Hos patienter, der får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, eller som formodes at have udviklet pneumonitis, bør behandling med Vioice afbrydes med det samme, og patienten bør undersøges for pneumonitis. Diagnosen ikke-infektøs pneumonitis bør overvejes hos patienter med ikke-specifikke respiratoriske tegn og symptomer, såsom hypoksi, hoste, dyspnø eller interstitielle infiltrater på røntgenbilleder, og hos hvem infektiøse, neoplastiske og andre årsager er blevet udelukket ved hjælp af relevante undersøgelser. Vioice bør seponeres permanent hos alle patienter med bekræftet pneumonitis.

Diarré eller colitis

Svær diarré og de kliniske konsekvenser af dette, såsom dehydrering og akut nyreskade, samt colitis er forekommet hos voksne patienter under behandling med alpelisib i onkologisk sammenhæng og kan forekomme hos patienter, der behandles med Vioice.

Patienterne skal monitoreres for diarré og andre symptomer på colitis, såsom abdominalsmerter og slim eller blod i afføringen. Afhængigt af sværhedsgraden af diarré eller colitis kan afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Vioice være nødvendig, som beskrevet i tabel 5 (se pkt. 4.2).

Patienter bør tilrådes at starte behandling mod diarré, øge oral vækseindtagelse og underrette deres læge, hvis de får diarré eller andre symptomer på colitis under behandling med Vioice. I tilfælde af colitis kan yderligere behandling såsom enterisk virkende og/eller systemiske steroider overvejes.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med alpelisib og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med alpelisib. Da det aktuelt ikke vides, om alpelisib kan nedsætte virkningen af systemisk, hormonel kontraception, skal kvinder, som anvender hormonel kontraception også anvende en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, skal anvende kondom ved samleje under behandling med alpelisib og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med alpelisib (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Langtidseffekterne af Vioice på vækst og udvikling hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år med PROS er ikke kendte.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af alpelisib

Brystkræft-resistensprotein (BCRP)-hæmmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involveret i den hepatobiliære eksport og intestinale sekretion af alpelisib, og derfor kan hæmning af BCRP i leveren og tarmen i forbindelse med eliminationen medføre øget systemisk eksponering for alpelisib. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed og monitorere for toksicitet under samtidig behandling med hæmmere af BCRP (fx ciclosporin).

Lægemidler, der kan reducere plasmakoncentrationen af alpelisib

Syrereducerende midler

Samtidig administration af H₂-receptorantagonisten ranitidin og en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg, anbefalet i onkologisk behandling, medførte en let reduktion i biotilgængeligheden af alpelisib og en reduktion i den samlede eksponering for alpelisib. Hos patienter, der havde indtaget et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold (*low-fat low-calorie*; LFLC), blev AUC_{inf} reduceret med gennemsnitligt 21 % og C_{max} med 36 % ved samtidig administration af ranitidin. Hos fastende patienter, der samtidig fik ranitidin, var effekten mere udtalt med et fald på 30 % i AUC_{inf} og et fald på 51 % i C_{max} i forhold til fastende patienter, der ikke fik samtidig ranitidin. En PK-populationsanalyse viste ingen signifikant virkning på alpelisibs farmakokinetik ved samtidig administration af syrehæmmende midler, herunder protonpumpehæmmere, H₂-receptorantagonister og antacida. Derfor kan alpelisib administreres sammen med syrehæmmende midler, når alpelisib administreres umiddelbart efter et måltid (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Administration en gang daglig af 600 mg rifampicin (en stærk CYP3A4-induktor) i 7 dage efterfulgt af en samtidig administration af en enkelt 300 mg oral dose af alpelisib på dag 8, sænkede alpelisib C_{max} med 38 % og AUC med 57 % i raske voksne (N = 25). Administration af rifampicin 600 mg en gang daglig i 15 dage samtidig med administration af alpelisib 300 mg en gang daglig fra dag 8 til dag 15, sænkede steady state alpelisib C_{max} med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administration med en stærk CYP3A4-induktor sænker alpelisib AUC, hvilket kan reducere effekten af alpelisib. Samtidig administration af alpelisib med stærke CYP3A4-induktorer (fx apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin, perikon [*Hypericum perforatum*]) bør undgås og det bør overvejes at vælge et alternativt samtidigt lægemiddel med ingen eller minimal mulighed for at inducere CYP3A4.

Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive ændret af alpelisib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

Dosisændring er ikke nødvendig ved samtidig administration af alpelisib og CYP3A4-substrater (fx everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (fx repaglinid), CYP2C9-substrater (fx warfarin) eller CYP2C19-substrater (fx omeprazol). Der blev ikke set relevante ændringer i eksponeringen for CYP2B6-substrater (fx bupropion), når det blev administreret sammen med alpelisib. Resultaterne bør dog betragtes med forsigtighed på grund af begrænsede data (se pkt. 5.2).

I et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og everolimus, et følsomt CYP3A4-substrat, blev det bekræftet, at der ikke er klinisk signifikante PK-interaktioner (fald i AUC på 11,2 %) mellem alpelisib og CYP3A4-substrater. Der blev ikke set nogen ændringer i eksponeringen for everolimus ved alpelisibdoser fra 250 til 300 mg.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib i gennemsnit eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{max} sammenlignet med administration af S-warfarin alene, hvilket indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

Stoffer, der er transportørsubstrater

In vitro-undersøgelser indikerer at alpelisib (og/eller dets metabolit BZG791) har potentiale til at hæmme aktiviteterne af OAT3-transportører og intestinal BCRP og P-gb. Alpelisib skal administreres med forsigtighed når kombineret med substrater af disse transportører, som udviser et snævert terapeutisk index, da alpelisib kan forhøje den systemiske eksponering for disse substrater.

Hormonelle kontrceptiva

Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af interaktionspotentialer mellem alpelisib og hormonelle kontrceptiva.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne raske frivillige og kræftpatienter (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling. Da det aktuelt ikke vides, om alpelisib kan nedsætte virkningen af systemisk, hormonal kontraception, skal kvinder, som anvender hormonal kontraception også anvende en barrieremetode.

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, skal anvende kondom ved samleje under behandling med Vijoice og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af alpelisib til gravide kvinder. Alpelisibs virkningsmekanisme tyder dog på en risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Vijoice bør ikke anvendes under graviditeten medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med alpelisib.

Fertile kvinder skal have taget en graviditetstest, før initiering af behandling med Vijoice.

Amning

Det er ukendt om alpelisib udskilles i human mælk.

Som følge af muligheden for alvorlige bivirkninger hos det ammede spædbarn, frarådes det, at kvinder ammer under behandling og i mindst 1 uge efter den sidste dosis af Vijoice.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende alpelisibs virkning på fertiliteten. Vurderet ud fra studier af toksicitet og fertilitet efter gentagne doser kan alpelisib muligvis nedsætte fertiliteten hos fertile mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vijoice påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed og sløret syn er opstået hos voksne patienter, der fik onkologisk behandling med alpelisib og med Vijoice. Patienter bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, hvis de oplever træthed eller sløret syn under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Hos voksne patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler, var de mest almindelige bivirkninger (uanset grad) hyperglykæmi (27,8 %), diarré (27,8 %), hovedpine (22,2 %), stomatitis (16,7 %), alopeci (16,7 %), dermatitis (16,7 %), tør hud (16,7 %) og kvalme (11,1 %). Bivirkninger af grad 3-4 var nedsat fosfat i blodet (11,1 %), dehydrering (5,6 %), forhøjet kreatinin i blodet (5,6 %) og forhøjet glucose (5,6 %). Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var dehydrering (5,6 %) og hyperglykæmi (5,6 %). Bivirkningen alopeci (uanset grad) førte til dosisreduktion (5,6 %). Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelser (uanset grad), var opkastning (5,6 %), kvalme (5,6 %), tørre slimhinder (5,6 %) og hovedpine (5,6 %).

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler, var de mest almindelige bivirkninger (uanset grad) stomatitis (23,1 %) og diarré (12,8 %). Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 3-4. Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var opkastning (2,6 %) og dehydrering (2,6 %). Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelser (uanset grad), var opkastning (2,6 %) og dehydrering (2,6 %).

De mest almindelige bivirkninger hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie (uanset grad), var abdominalsmerter (33,7 %), hovedpine (30,3 %), diarré (28,1 %) og opkastning (24,7 %). Bivirkninger af grad 3-4 var forhøjet lipase (3,4 %), nedsat appetit (1,1 %) og diarré (1,1 %). Alvorlige bivirkninger (uanset grad) var diarré (1,1 %), hovedpine (1,1 %) og udslæt (1,1 %). Dosisafbrydelser på grund af en bivirkning forekom hos 9,0 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der krævede dosisafbrydelse, var opkastning (2,2 %), udslæt (2,2 %) og diarré (2,2 %). Bivirkninger, der førte til permanent seponering (uanset grad), var alopeci (2,2 %) og nedsat appetit (1,1 %).

Bivirkningstabel

Listen over bivirkninger er baseret på data fra studier med retrospektiv gennemgang af journaler fra 18 voksne og 39 pædiatriske patienter, som blev behandlet med alpelisib i et *compassionate use* program med en startdosis på 250 mg til voksne patienter og 50 mg til pædiatriske patienter. Medianvarigheden af eksponering var 42 måneder (interval: 3,4 til 74,8 måneder). Listen over bivirkninger er også baseret på data fra et interventionelt klinisk fase II-studie med 89 pædiatriske patienter (herunder 82 patienter i alderen 6 til < 18 år og 7 patienter i alderen 2 til < 6 år), som blev behandlet med alpelisib med en startdosis på 50 mg i en medianvarighed af eksponering på ca. 30 måneder. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først. Desuden er de tilhørende hyppighedskategorier for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 8 Bivirkninger observeret hos patienter, der fik Vioice

Bivirkninger	EPIK-P1 og EPIK-P3* poolede data fra den retrospektive periode		EPIK-P2 ¹	Højeste hyppigheds-kategori på tværs af voksne og pædiatriske patienter
	Voksne patienter N = 18	Pædiatriske patienter N = 39	Pædiatriske patienter N = 89	
	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	
Immunsystemet				
Overfølsomhed [#]	-	-	-	Almindelig
Metabolisme og ernæring				
Hyperglykæmi ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Meget almindelig
Nedsat appetit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Meget almindelig
Dehydrering	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Almindelig
Nervesystemet				
Hovedpine	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen				
Diarré	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Meget almindelig
Opkastning	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Meget almindelig
Stomatitis	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Meget almindelig
Kvalme	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Meget almindelig
Mavesmerter	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Meget almindelig
Hud og subkutane væv				
Udslæt ³	-	-	10 (11,2)	Meget almindelig
Dermatitis ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Meget almindelig
Tør hud	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Meget almindelig
Alopeci	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Meget almindelig
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Almindelig
Pruritus	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Tørre slimhinder ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Almindelig
Undersøgelser⁷				
Nedsat fosfat i blodet	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Meget almindelig
Nedsat calcium i blodet ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Meget almindelig
Forhøjet kreatinin i blodet	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Meget almindelig
Forhøjet glykosyleret hæmoglobin ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Meget almindelig
Forhøjet glukose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Meget almindelig
Forhøjet lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Meget almindelig

Sværhedsgrad iht. CTCAE Version 4.03.

¹ EPIK-P2 data refererer til perioden med behandling med alpelisib, som inkluderer pædiatriske patienter, som fik mindst én dosis alpelisib, herunder patienter, som skiftede fra placebo til alpelisib efter den placebo-kontrollerede periode på 16 uger.

² Hyperglykæmi: omfatter hyperglykæmi, forhøjet glykosyleret hæmoglobin og forhøjet blodglukose.

³ Udslæt: omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt og papuløst udslæt. Udslæt blev rapporteret hos 13,8 % af voksne patienter, der blev behandlet med den ikke-rekommenderede alpelisib-dosis på 125 mg i EPIK-P2.

⁴ Dermatitis: omfatter dermatitis, medikamentelt udslæt og eksem.

⁵ Akne: omfatter akne og dermatitis acneiform.

⁶ Tørre slimhinder: omfatter mundtørhed, vulvovaginal tørhed.

⁷ Hyppigheder af laboratorieudtryk afspejler den andel af patienter, der oplevede de værste laboratoriemålinger i forhold til *baseline*.

⁸ Korrigerede calciumværdier blev anvendt for denne parameter.

⁹ Der foreligger ingen CTCAE-grad.

¹⁰ Forhøjet lipase blev rapporteret hos 23,8 % af voksne patienter, der blev behandlet med den ikke-rekommenderede alpelisib-dosis på 125 mg i EPIK-P2.

* Fyrre patienter i EPIK-P3 fortsatte behandling med alpelisib i en prospektiv periode. Yderligere sikkerhedsdata fra 3-års analysen af den prospektive periode af EPIK-P3, med en yderligere median varighed af eksponering på 39,1 måneder (interval: 17-42 måneder), viste ikke yderligere bivirkninger eller klinisk relevante laboratorieabnormaliteter.

Bivirkninger, der blev rapporteret uden for EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 sikkerhedspopulationen taget i betragtning. Hyppighedskategorien er anslået ud fra EPIK-P2-studiet i henhold til SmPC Guideline 2009 pkt. 4.8, *Adverse reactions from spontaneous reporting*

Beskrivelse af udvalgte lægemiddelbivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Hos patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler og havde mindst én hændelse med diarré (10/57), var mediantiden til debut af diarré uanset grad 61,3 uger (interval: 3,3 til 123,1 uger) og 12,4 uger (interval: 2,4 til 133,4 uger) hos henholdsvis voksne og pædiatriske patienter. Diarré af grad 2 (maksimal grad) blev rapporteret hos 2,6 % af de pædiatriske patienter. Der blev anvendt obstipantia til behandling af symptomerne hos 11,1 % af de voksne patienter (se pkt. 4.2).

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie og havde mindst én hændelse med diarré (25/89), var mediantiden til debut af diarré uanset grad 14,1 uger (interval: 0,1 til 71,1 uger). Der blev rapporteret om diarré af grad 2 og grad 3 hos henholdsvis 3,4 % og 1,1 % af patienterne. Den maksimale grad var grad 3. Der blev anvendt obstipantia til behandling af symptomerne hos 13,5 % af de pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Alopeci

Hos voksne patienter, der var inkluderet i studierne med retrospektiv gennemgang af journaler og havde mindst én hændelse med alopeci (3/18), var mediantiden til debut af alopeci uanset grad 31,6 uger (interval: 13,0 til 34,0 uger). Hos voksne patienter, indskrevet i et interventionelt klinisk fase II-studie, som blev behandlet med den ikke anbefalede dosis på 125 mg, blev alopeci rapporteret hos 36,3 % af patienterne.

Hos pædiatriske patienter, der var inkluderet i det interventionelle kliniske fase II-studie og havde mindst én hændelse med alopeci (11/89), var mediantiden til debut af alopeci uanset grad 40,4 uger (interval: 3,6 til 110,6 uger).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningerne, der er set i forbindelse med overdosering ved onkologisk behandling var i overensstemmelse med alpelisibs sikkerhedsprofil og omfattede hyperglykæmi, kvalme, asteni og udslæt.

Behandling

Der bør iværksættes almen symptomatisk og understøttende behandling efter behov i alle tilfælde af overdosering. Der er ingen kendt antidot mod Vijoice.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-hæmmere, ATC-kode: L01EM03

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -specifik klasse I-fosfatidylinositol-3-kinasehæmmer (PI3K α -hæmmer). *Gain-of-function*-mutationer i det gen, der koder for den katalytiske α -underenhed af PI3K (PIK3CA), fører til aktivering af PI3K α - og AKT-signaler, cellulær transformation og generering af tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Somatisk aktiverende mutationer i PIK3CA, der fører til en mosaisk genotype, har vist sig at inducere et spektrum af overvækst og misdannelser, der omfatter en bred gruppe af klinisk genkendelige lidelser kendt som PROS.

Klinisk virkning og sikkerhed

EPIK-P1

Vijoice blev evalueret i et studie med retrospektiv gennemgang af journaler med 57 patienter i alderen 2 år og derover med PROS, som fik Vijoice som en del af et *compassionate use* program. Egnede patienter havde kliniske manifestationer af PROS, som blev vurderet af den behandlende læge som svære eller livstruende og behandlingskrævende, og havde dokumenteret mutation i PIK3CA-genet.

EPIK-P1 omfattede 18 voksne patienter, til hvem den anbefalede dosis af Vijoice var 250 mg. Studiet omfattede også 39 pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), hvoraf 35 fik den anbefalede startdosis af Vijoice på 50 mg. Femogtyve procent (25,6 %) af de pædiatriske patienter havde behov for mindst én dosisforøgelse af Vijoice i løbet af studiet.

Patienternes medianalder ved inklusion var 14 år (interval: 2 til 50 år). 19,3 % af patienterne var i alderen 2 til < 6 år, 21,1 % var i alderen 6 til < 12 år, 28,1 % var i alderen 12 til < 18 år, og 31,6 % var $\geq$ 18 år. 57,9 % var piger/kvinder. Af de inkluderede patienter havde 93,0 % medfødt overvækst, og 7,0 % havde debut af overvækst tidligt i barndommen. Patienterne havde heterogene manifestationer af PROS, herunder medfødte, lipomatøse, vaskulære overvækstmisdannelser, epidermale nævi og skoliose/skelet/spinalanomal syndrom (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome*; CLOVES; 73,7 %), megalencefali-kapillær misdannelsespolymikrogyri (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria*; MCAP; 14,0 %), Klippel-Trénaunays syndrom (*Klippel-Trenaunay syndrome*; KTS; 8,8 %), lipomatose med infiltration af ansigtet (*facial infiltrating lipomatosis*; FIL; 5,3 %), megalencefali-kapillær misdannelse (MCM; 1,8 %) og andet (3,5 %). Syv procent (7,0 %) af patienterne havde samtidige manifestationer af CLOVES og MCAP.

Medianvarigheden af eksponering for Vijoice var 18,1 måned (interval: 3,4 til 49,9 måneder) hos alle patienter, 19,2 måneder (interval: 8 til 49,9 måneder) hos voksne patienter og 18 måneder (interval: 3,4 til 41,8 måneder) hos pædiatriske patienter. Nioghalvfjerds procent (78,9 %) af alle patienter, 83,3 % af voksne patienter og 76,9 % af pædiatriske patienter fik Vijoice i mere end 12 måneder.

Studiets primære effektendepunkt var andelen af patienter med radiologisk respons i uge 24, bestemt ved uafhængig central radiologisk vurdering (ICRR), defineret som opnåelse af $\geq$ 20 % reduktion i forhold til *baseline* i det samlede målbare mållæsiensvolumen (1 til 3 læsioner), forudsat at ingen af de individuelle mållæsioner havde en stigning på $\geq$ 20 % i forhold til *baseline*, og at der var fravær af progression af ikke-mållæsioner og ingen nye læsioner.

Yderligere effektmål omfattede varighed af respons, defineret som tiden fra første dokumenterede respons til datoen for første dokumenterede sygdomsprogression eller død uanset årsag.

Virkningsresultater for voksne, pædiatriske og alle patienter er vist i tabel 9. Den primære analyse blev lavet på en delmængde af virkningspopulationen (N=37), som bestod af 32 patienter uden manglende respons i uge 24 (komplet sagsanalyse).

Tabel 9 Sammenfatning af virkningsresultater i EPIK-P1

Effektparametre	Voksne patienter	Pædiatriske patienter	Alle patienter
Primær analyse^{1, 2}			
Respondenter ved uge 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % CI	21,2; 86,3	13,2; 52,9	21,1; 56,3
Varighed af respons			
Median i måneder (interval)	NR (2,8+; 29,7+)	NR (0,03+; 42,9+)	NR (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 måneder	40	71	58
% ≥ 12 måneder	20	71	50
NR: Ikke nået			
+: censureret observation			
¹ Ved <i>baseline</i> havde 81 % af patienterne 1 mællæsion, 16 % havde 2 mællæsioner, og 3 % havde 3 mællæsioner.			
² Som bestemt af ICRR.			

To pædiatriske patienter havde behov for operation på grund af klinisk sygdomsprogression (ikke radiologisk bekræftet) efter uge 24. Ingen patienter udviklede en ny læsion, mens de fik Vioice under studiet. Ved studiets afslutning fik 91,2 % af alle patienter (88,9 % af de voksne patienter og 92,3 % af de pædiatriske patienter) stadig Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 er et åbent, interventionelt, multicenter fase II-studie (forudgået af en retrospektiv, ikke-interventionel periode) med voksne og pædiatriske patienter med svære eller livstruende komplikationer af PROS, som blev behandlet med Vioice som en del af et *compassionate use* program, deltog i EPIK-P1 og fortsatte med at få behandling med alpelisib efter afslutningen af EPIK-P1. Dette var primært et sikkerhedsstudie, som inkluderede nogen virkningsresultater som sekundære endepunkter. Medianvarigheden af eksponeringen til Vioice var 6,7 år (rækkevidde: 0,4 til 9,5).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vioice i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af PROS, i henhold til den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP) P/0412/2022, for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alpelisib filmovertrukne tabletters farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter i alderen 2 år og derover med PROS i et oralt doseringsregime på 50 mg til 250 mg dagligt efter indtagelse af et måltid.

Absorption

Efter oral administration af alpelisib sammen med mad var mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($T_{\max}$) 3,0 timer. Mad påvirker absorption af alpelisib ved høje doser, og Vioice skal tages umiddelbart efter et måltid på omtrent samme tidspunkt hver dag (se pkt. 4.2 og 6.6).

Relativ biotilgængelighed

Det er ikke påvist, at en knust filmovertrukket tablet administreret som oral suspension i vand er bioækvivalent med en intakt filmovertrukket tablet. Imidlertid blev der i et komparativt studie af relativ biotilgængelighed ved en dosis på 300 mg, der anbefales i onkologisk sammenhæng, vist at suspension af den knuste tablet havde en lignende eksponering som de intakte tabletter ($C_{\max}$ -forhold 1,00, AUC-forhold 0,96), hvilket indikerer, at der ikke er klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen.

Alpelisib 50 mg filmovertrukne tabletter er bioækvivalente med alpelisib 50 mg granulat administreret efter et LFLC-måltid, hvilket indikerer, at der ikke er nogen klinisk relevant forskel i hastighed og omfang af absorption af alpelisib ved disse to lægemiddelformer, når de administreres sammen med mad.

Effekt af mad

Mad påvirker absorptionen af alpelisib ved høje doser. Hos voksne raske frivillige, der fik en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg, der anbefales i onkologisk sammenhæng, medførte et fedt- og kalorierigt (*high-fat high-calorie*; HFHC) måltid en stigning i AUC_{inf} på 73 % og $C_{\max}$ på 84 %, og et LFLC-måltid medførte en stigning i AUC_{inf} på 77 % og $C_{\max}$ på 145 % i forhold til under fastende forhold. Den potentielle årsag til fødevarereffekten er øget gastrointestinal opløselighed via galde, der udskilles som respons på indtagelse af mad uafhængigt af fedt- eller kalorieindhold i måltidet.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning på alpelisibs farmakokinetik efter en enkelt oral dosis på 50 mg alpelisib som granulat, taget sammen med et LFLC-måltid, sammenlignet med fastende administration.

Fordeling

Alpelisib bindes moderat til proteiner med en fri fraktion på 10,8 % uanset koncentration. Alpelisib blev ligeligt fordelt mellem røde blodlegemer og plasma med en gennemsnitlig blod-til-plasmaratio på 1,03 *in vivo*. Da alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, forventes der ingen penetration af blod-hjernebarrieren. Alpelisibs fordelingsvolumen ved *steady state* efter oral dosering (V_{ss}/F) blev ved populations-PK-modellering estimeret at være ca. 136 liter hos en referencepatient med PROS (kvinde, normal nyrefunktion, 61 kg).

Biotransformation

Det er påvist i *in vitro*-studier, at den primære metabolisering sker ved dannelse af hydrolysemetabolit BZG791 via kemisk og enzymatisk amidhydrolyse, efterfulgt af CYP3A4-medieret hydroxylering. Alpelisibhydrolysen sker systematisk, både via kemisk nedbrydning og enzymatisk hydrolyse via ubikvitært udtrykte, høj-kapacitetsenzym (esteraser, amidaser, cholinesterase), der ikke er begrænset til leveren. CYP3A4-medierede metabolitter og glukuronider udgjorde ~15 % af dosis; BZG791 udgjorde ~40-45 % af dosis. Resten af den dosis, der blev fundet som uændret alpelisib i urin eller fæces, blev enten udskilt som alpelisib eller ikke absorberet.

Elimination

Alpelisibs halveringstid blev ved populationsfarmakokinetisk modellering estimeret til at være 7,7 timer hos en referencepatient med PROS (kvinde, normal nyrefunktion, 61 kg).

I et humant masse-balancestudie efter oral administration blev alpelisib og dets metabolitter primært fundet i fæces (81,0 %) som alpelisib, eller metaboliseret som BZG791. Udskillelsen i urin er minimal (13,5 %) med uomdannet alpelisib (2 %). Efter en enkelt oral dosis [¹⁴C]-alpelisib blev 94,5 % af den totale administrerede radioaktive dosis genfundet i løbet af 8 dage.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken blev påvist at være lineær med hensyn til dosis og tid mellem 30 og 450 mg ved indtagelse sammen med mad. Eksponeringen (AUC) for alpelisib er kun en smule højere ved *steady state* efter gentagne doser end efter en enkelt dosis, med en gennemsnitlige akkumulation på 1,3 til 1,5 ved daglig dosering.

Metabolisk interaktion

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

I et lægemiddelinteraktionsstudie viste samtidig administration af gentagne doser alpelisib 300 mg med en enkelt dosis af sensitive substrater af CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), administreret som en blanding, at der ikke er nogen klinisk betydningsfuld PK-interaktion. Dataene for CYP2B6-substratet (bupropion) skal fortolkes med forsigtighed på grund af den lille stikprøvestørrelse.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gentagne doser af 300 mg alpelisib ved *steady state* eksponeringen af S-warfarin med gennemsnitligt 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{max} sammenlignet med administration af S-warfarin alene. Dette indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med det sensitive CYP3A4- og P-gp-substrat everolimus hos patienter med fremskredne solide tumorer faldt AUC med 11,2 %. Der forventes ingen klinisk relevant ændring som et resultat af lægemiddelinteraktion med CYP3A4-substrater.

CYP3A4-induktorer

Et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor, bekræftede at der er klinisk signifikant PK-interaktion mellem alpelisib og stærke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Transportør-baseret interaktion

Baseret på *in-vitro* data kan hæmning af den renale organiske aniontransportør OAT3 af alpelisib (og/eller dens metabolit BZG791) ikke udelukkes hos patienter ved den terapeutiske dosis.

Alpelisib udviste kun svag *in vitro*-hæmning af de ubikvitært udtrykte efflukstransportører (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier transporters* ved leverens indløb (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og *solute carrier transporters* i nyrene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Da ubundne systemiske *steady state*-koncentrationer (eller koncentrationerne ved leverens indløb) ved både den terapeutiske dosis og den maksimalt tolererede dosis er signifikant lavere end de eksperimentelt bestemte ubundne hæmningskonstanter eller IC₅₀, vil hæmningen ikke medføre klinisk signifikans. Grundet den høje koncentration af alpelisib i intestinal lumen kan en effekt på intestinal P-gp og BCRP ikke fuldkommen udelukkes.

Særlige populationer

Effekt af alder og køn

Populations-PK-analyser baseret på data fra voksne cancerpatienter samt voksne og pædiatriske patienter med PROS indikerede, at effekt af alder og køn på den systemiske eksponering for alpelisib ikke forventes at kræve dosisjustering.

Effekt af legemsvægt

Populations-PK-analyser baseret på data fra voksne cancerpatienter samt voksne og pædiatriske patienter med PROS indikerede, at alpelisibs tilsyneladende clearance og fordelingsvolumen øges med legemsvægten. Deraf er lavere legemsvægt associeret med højere systemisk eksponering, hvorimod højere legemsvægt er associeret med lavere eksponering for samme dosis. Baseret på tilgængelig data, anses størrelsen på denne effekt ikke at være klinisk relevant og medfører ikke en anbefalet dosisjustering hos voksne patienter med PROS.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Det observerede *steady-state* PK-data hos pædiatriske patienter med PROS indikerer en tydelig effekt af legemsvægt på alpelisib-eksponering. Hos pædiatriske patienter i alderen 6 til <18 år, som fik behandling med alpelisib 50 mg én gang dagligt, faldt middel *steady-state* AUC_{24h} fra ca. 7.250 ng·t/ml hos patienter <30 kg til 2.540 ng·t/ml hos patienter ≥60 kg (≈65 % fald), mens middel C_{max,ss} faldt fra ca. 747 ng/ml til 300 ng/ml (≈60 % fald).

Alpelisibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter under 2 år er ikke klarlagt.

Ældre

Baseret på en populations-PK-analyse af patienter med cancer og patienter med PROS, som omfattede 174 patienter med cancer i alderen 65 år eller derover med en maksimal alder på 87 år, forudsiges der ingen klinisk relevant indvirkning af alder på den systemiske eksponering for alpelisib. Der foreligger ingen PK-data for ældre patienter med PROS.

Race/etnicitet

Den populationsfarmakokinetiske analyse af data fra voksne patienter med cancer samt voksne og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 542 hvide patienter, 107 asiatiske patienter, 12 sorte eller afroamerikanske patienter, 21 patienter af anden race og 15 patienter med ukendt race indikerer ingen klinisk relevant effekt af race på den systemiske eksponering for alpelisib.

Den populationsfarmakokinetiske analyse af data fra voksne patienter med cancer og voksne og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 105 patienter af latinamerikansk etnicitet, 523 patienter uden latinamerikansk etnicitet og 69 patienter af ukendt etnicitet, indikerer ingen klinisk relevant indvirkning af etnicitet på den systemiske eksponering for alpelisib.

Nedsat leverfunktion

Et PK-studie med voksne deltagere med normal eller nedsat leverfunktion indikerede, at moderat og svært nedsat leverfunktion ikke har nogen klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Hos deltagere med svært nedsat leverfunktion var den maksimale eksponering for alpelisib sammenlignelig med den hos raske deltagere (C_{max} GMR [geometrisk middelværdi] = 1,00) og total eksponering for alpelisib var cirka 26 % højere (AUC_{last} GMR = 1,26; AUC_{inf} GMR = 1,25).

Nedsat nyrefunktion

Den populations-PK-analyse af data fra voksne patienter med cancer og pædiatriske patienter med PROS, som omfattede 433 patienter med normal nyrefunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} ≥ 90 ml/min), 198 patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} 60 til < 90 ml/min) og 66 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) indikerer, at let og moderat nedsat nyrefunktion ikke har nogen indvirkning på eksponeringen for alpelisib, der ville kræve dosisjustering. Der foreligger ingen PK-data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Størstedelen af de observerede virkninger af alpelisib var relateret til alpelisibs farmakologiske virkning som en p110 α -specifik hæmmer af PI3K-vejen, såsom virkningen på glukosehomeostasen, der resulterer i hyperglykæmi og risikoen for forhøjet blodtryk. De primære målorganer for bivirkninger var knoglemarven og lymfevævet, bugspytkirtlen og visse reproduktionsorganer hos begge køn. I studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 4 eller 13 uger, der blev påbegyndt med 8-10 uger gamle rotter, blev der set degenerative virkninger i fortænder og knoglevækstplader. Ved niveauet uden observerede bivirkninger (*no observed adverse effect level*; NOAEL) i studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 4 uger var eksponeringsniveauerne henholdsvis 1,3 og 2,5 gange den estimerede eksponering (AUC) hos voksne og pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på henholdsvis 250 og 50 mg/dag. I studier af toksicitet efter gentagne doser med en varighed på 13 uger var eksponeringsniveauerne 0,2 og 0,3 gange den estimerede eksponering (AUC) hos voksne og pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på henholdsvis 250 og 50 mg/dag. Bivirkningerne på knoglemarv, knoglevækstplader, fortænder og lymfevæv var generelt reversible ved ophør af behandling. Virkningerne på bugspytkirtlen og reproduktionsorganerne var ikke fuldstændigt reversible, men der blev set en tendens mod reversion. Der blev påvist inflammatoriske hudforandringer i eksploratoriske rottestudier. I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret bivirkninger ved klinisk relevante doser baseret på AUC.

Kardiovaskulær sikkerhedsfarmakologi

Der blev vist *in vitro* hæmning af hERG kanaler (IC₅₀ på 9,4 μ M svarende til cirka 4,2 μ g/ml frit lægemiddel) ved koncentrationer ~21 gange og ~31 gange højere end den estimerede maksimale plasmakonzentration af ubundet alpelisib hos mennesker ved de anbefalede maksimale alpelisib-doser til voksne og børn på henholdsvis 250 mg/dag (voksne) eller 50 mg/dag (2 til 5 år). Der blev ikke observeret nogen relevant elektrofysiologisk effekt hos hunde.

Karcinogenicitet og genotoksicitet

Alpelisib var ikke kræftfremkaldende i et 2-årigt karcinogenicitetsstudie udført på rotter, når det blev administreret ved daglig oral sonde i doser op til 4 mg/kg (ca. 0,3 gange den kliniske eksponering hos patienter ved den højeste anbefalede dosis på 250 mg/dag baseret på AUC).

Resultater af standardmæssige *in vitro* genotoksicitetsstudier med alpelisib var negative. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering udført på rotter, hvor mikronukleuanalyse blev integreret, var alpelisib ikke genotoksisk op til eksponeringsniveau på omkring 2,6 og 5,0 gange den estimerede eksponering (AUC) hos mennesker ved den anbefalede alpelisib-dosis på henholdsvis 250 eller 50 mg/dag.

Reproduktionstoksicitet

Embryoføtale udviklingsstudier i rotter og kaniner har vist, at oral administration af alpelisib under organogenesen inducerede embryotoksicitet, føtotoksicitet og teratogenicitet. Efter prænatal eksponering for alpelisib hos rotter og kaniner blev der set øget forekomst af præ- og postimplantationstab, reduceret fostervægt og øget forekomst af føtale misdannelser (forstørret hjerneventrikel, nedsat knogleossifikation og skeletale misdannelser). Disse virkninger blev observeret ved eksponeringer, der var lavere end den gennemsnitlige eksponering, som forventes hos voksne patienter, der behandles med 250 mg/dag alpelisib, hvilket indikerer potentiel klinisk relevans.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der set bivirkninger i reproduktionsorganerne, såsom vaginal eller uterin atrofi og østruscyklusvariationer hos rotter, nedsat vægt af prostata og testis hos rotter og hunde og prostata atrofi hos hunde ved kliniske relevante doser baseret på AUC.

I fertilitetsstudier udført i han- og hunrotter, blev lignende effekter på fertiliteten observeret. I hunrotter blev der observeret øget præ- og post-implantative tab, hvilket medførte reduceret antal af implantationssteder og levende embryoer, ved eksponeringsniveauer (AUC) omkring to gange af den anbefalede voksne dosis på 250 mg/dag. I hanrotter var fertiliteten og reproduktionsnevn, inklusive antal sædceller og motilitetsparametre, upåvirkede ved eksponeringsniveauer svarende til den estimerede eksponering (AUC) hos mennesker ved en anbefalet dosis på 250 mg/dag. Ved eksponeringsniveauer (AUC) på eller under den anbefalede voksne dosis på 250 mg/dag, var kirtelvægten (sædblærer, prostata) dog reduceret og korrelerede mikroskopisk med atrofi og/eller reduceret udskillelse i henholdsvis prostata og sædblærer.

Fototoksicitet

I en *in vitro*-fototoksicitetstest på Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen i mus blev der ikke identificeret noget relevant fototoksicitetspotentiale for alpelisib.

Studier i unge dyr

I et 9-ugers toksicitetsstudie i unge rotter, initieret i 7-dag gamle dyr, resulterede en NOAEL af 6 mg/kg/dag i mindre eksponeringsniveauer (AUC) end i pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 50 mg/dag. Ved en dosis på 20 mg/kg/dag (2,2 til 4,2 gange den estimerede eksponering (AUC) i pædiatriske patienter ved den anbefalede dosis på 50 mg/dag), blev der observeret non-reversible nyre-bivirkninger, herunder lille til moderat stigning i vaskulær/perivaskulær, ekstracellulær matrix-aflejring i små årer og lille til moderat tubulær degeneration/regeneration i renal papilla og medulla. Der blev observeret korrelerende minimalt højere urea-nitrogen-koncentrationer ved slutningen af restitutionperioden. Disse effekter forventes ikke at være klinisk relevante for patienter i alderen 2 år og derofter baseret på sammenligning mellem arter af postnatal nyreudvikling.

Yderligere blev lavere legemsvægt, gavn af nedsat legemsvægt, forsinket seksuel modning hos hanner og reducerede femurlængder, observeret ved 20 mg/kg/dag. Der blev ikke rapporteret nogen histopatologiske fund i knogler (herunder vækstplader).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Mannitol (E421)
NatriumstivelseSGLYCOLAT
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i det originale brev for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PET/alu/PE (polyethylen terephthalat/aluminium/polyethylen) foliebreve.

Pakninger indeholdende 28 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner om klargøring og administration af granulat til oral anvendelse

Til patienter, hvor der er ordineret en daglig dosis på 50 mg, skal Vioice granulat administreres på en af følgende måder:

- Hæld indholdet af et brev direkte på tungen og synk det med ca. 50 til 150 ml vand. Hvis nødvendigt, rens munden yderligere med vand og der synkes for at sikre, at der ikke er nogen partikler tilbage i munden.
- Hæld indholdet af et brev op i et glas. Tilføj 5 til 15 ml drikke (vand, mælk eller æblejuice kun) eller blød mad (æblepuré eller yoghurt kun) og administrér blandingen straks. Rens glasset med ca. 10 til 40 ml af samme drikke eller blød mad. Administrér blandingen straks og sørg for at hele dosen er administreret. Hvis der er partikler tilbage, skal dette gentages indtil den fulde dosis er administreret.
- Bortskaf den orale suspension, hvis den ikke administreres inden for 2 timer efter klargøring.

Instruktioner om klargøring og administration af granulat via ernæringssonde

Hos patienter, der ikke er i stand til at synke, kan Vioice administreres via en ernæringssonde. Vioice granulat skal administreres via en nasogastrisk silikone- eller polyurethansonde med en diameter på 8-12 Fr (maksimal evalueret sondelængde: 160 cm) eller via en gastrisk silikonesonde med en diameter på 12-24 Fr (maksimal evalueret sondelængde: 3,5 cm) (se pkt. 4.2).

Vioice granulat skal klargøres og administreres på følgende måde:

- Hæld indholdet af et brev i et glas. Tilføj 20 ml vand og rør rundt med en ske, indtil der opnås en blanding. Blandingen må kun klargøres med vand.
- Straks efter klargøring trækkes blandingen fra glasset op i en sprøjte og administreres via ernæringssonden.
- Efter administration af granulatet via ernæringssonden hældes 20 ml vand i det samme glas. Rør i væsken med den samme ske for at resuspendere eventuelle resterende partikler. Træk indholdet af glasset op i den samme sprøjte, og administrér det via ernæringssonden. Gentag dette trin, hvis der er partikler tilbage.
- Bortskaf blandingen, hvis den ikke administreres inden for 60 minutter efter klargøring.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT
UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at kunne bekræfte virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af alpelisib i behandlingen af voksne og pædiatriske patienter med en PIK3CA-relaterede overvækst spektrum (PROS), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater for fase II-studiet med en enkelt arm CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 december 2032

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 50 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/001 28 filmovertrukne tabletter med 50 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vijoice 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag én tablet straks efter mad på den anviste dag.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 125 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 125 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 125 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/002 28 filmovertukne tabletter med 125 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vijoice 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 125 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 125 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag én tablet straks efter mad på den anviste dag.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vijoice 50 mg filmovertukne tabletter
Vijoice 200 mg filmovertukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmovertukket tablet**

28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28 dages brug til en **daglig dosis på 250 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/003

28 filmovertrukne tabletter med 50 mg + 28 filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg tabletter
Vijoice 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag begge tabletter i den farvede række straks efter mad på den anviste dag.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG GRANULAT I BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg granulat i brev
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 50 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

28 breve
28 dages brug til en **daglig dosis på 50 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i det originale brev for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2042/004 28 breve

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vijoice 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Vijoice 50 mg granulat
alpelisib
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vijoice 50 mg filmoovertrukne tabletter
Vijoice 125 mg filmoovertrukne tabletter
Vijoice 200 mg filmoovertrukne tabletter
alpelisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vijoice
3. Sådan skal du tage Vijoice
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Vijoice er

Vijoice indeholder det aktive stof alpelisib, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hæmmere.

Anvendelse

Vijoice anvendes til behandling af voksne, unge og børn fra 2 år med svær eller livstruende PIK3CA-relateret overvækstspektrum (PROS). PROS omfatter en bred vifte af sjældne lidelser, der forårsager ukontrollerbar overvækst af dele af kroppen på grund af visse ændringer (mutationer) i et gen, der kaldes PIK3CA.

Dette gen fører til produktion af et protein, der giver kroppens celler besked på at vokse og formere sig. Ændringerne i genet får dette protein til at fungere unormalt, så det hjælper cellerne med at vokse og formere sig på en unormal måde.

Virkning

Vijoice virker ved at blokere virkningen af enzymer (proteiner), der kaldes for fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymer får unormale celler til at vokse og dele sig. Ved at blokere deres virkning kan Vijoice reducere ukontrolleret vækst og spredning af unormale celler og hjælpe med at mindske væv med overvækst og tegn og symptomer på sygdom hos patienter.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan Vijoice virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vioice

Følg nøje alle de anvisninger, du får af lægen, da de kan afvige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

Tag ikke Vioice

- hvis du er allergisk over for alpelisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du kan være allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vioice.

Hvis noget af det følgende gælder for dig, før du tager Vioice, skal du fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- hvis du har haft en svær allergisk reaktion, herunder
 - Stevens-Johnsons syndrom (SJS, en meget alvorlig reaktion med influenzalignende symptomer og smertefuldt udslæt, som påvirker huden, munden, øjnene og kønsdelene);
 - erythema multiforme (EM, en hudreaktion som forårsager røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive med en mørkerød midte omringet af lysere, røde ringe);
 - lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, en hudreaktion kombineret med feber, hævelse af ansigt, forstørrede lymfeknuder og nyre- eller leverskade), eller
 - toksisk epidermal nekrolyse (TEN, en alvorlig hudreaktion; mulige symptomer omfatter rød hud, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, feber, udslæt).
- hvis du har eller nogensinde har haft et højt indhold af sukker i blodet eller diabetes (eller tegn på højt blodsukker, såsom udpræget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, producerer større mængder urin end normalt, træthed, kvalme, øget appetit ledsaget af vægttab).

Hvis noget af det følgende gælder for dig under din behandling med Vioice, skal du omgående fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigt eller svælg, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden (kan være tegn på alvorlige allergiske reaktioner).
- Nye eller forandrede vejrtrækningsproblemer, såsom besværet eller smertefuld vejrtrækning, hoste, hurtigt åndedræt, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden, hikke (kan være tegn på lungebetændelse, som ikke skyldes en infektion (pneumonitis), eller lungebetændelse, som skyldes en infektion (pneumoni)).
- Øget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit ledsaget af vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugtartig ånde, vejrtrækningsbesvær, tør eller rød hud, som kan være tegn på forhøjet blodsukker (hyperglykæmi) og komplikationer heraf.
- Udslæt, hudrødme, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, undertiden ledsaget af feber (kan være tegn på en af de følgende hudsygdomme: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Alvorlig diarré, svære mavesmerter eller afføring med slim eller blod, som kan være tegn på betændelse i tarmen (colitis).

Lægen kan måske blive nødt til at behandle disse symptomer, afbryde behandlingen midlertidigt, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen med Vioice permanent (se ”Så meget Vioice skal du tage” i punkt 3).

Sørg for at kontrollere dit blodsukker regelmæssigt før, under og efter behandling med Vioice.

- Lægen vil rådgive dig om, hvordan, hvornår og hvor du skal få taget blodprøver før opstart og regelmæssigt undervejs i din behandling med Vioice for at holde øje med dit blodsukkerniveau. Baseret på resultaterne, kan din læge ordinere et lægemiddel til at sænke blodsukkeret, midlertidigt afbryde eller nedsætte din Vioice dosis, eller stoppe Vioice behandlingen permanent.
- Behandling med Vioice må kun påbegyndes, hvis dit blodsukkerniveau er, som det skal være. Vioice kan forårsage forhøjet blodsukker (hyperglykæmi), som kan være en alvorlig tilstand og kræve behandling.
- Hvis du har visse tilstande, før du starter behandlingen med Vioice, som fx højt blodsukker, diabetes, overvægt, eller hvis du er over 75 år, skal dit blodsukker kontrolleres oftere i de første uger af behandlingen med Vioice. Herefter vil blodprøver være nødvendige mindst én gang om måneden, afhængigt af dine blodsukkerniveauer.

Børn og unge

Vioice må ikke anvendes til børn og unge under 2 år. Vioices langtidseffekter på vækst og udvikling hos børn i alderen fra 2 år og unge kendes ikke.

Brug af andre lægemidler sammen med Vioice

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder især:

- ciclosporin, et lægemiddel, der anvendes til at påvirke dit immunsystem
- rifampicin, et lægemiddel mod tuberkulose og nogle andre alvorlige infektioner
- carbamazepin og fenytoin, lægemidler, der anvendes til behandling af anfald eller kramper
- perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af depression og andre tilstande

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl, om du tager et af de ovennævnte lægemidler.

Graviditet

Vioice må ikke bruges af kvinder, som er gravide eller har mistanke om at være gravide. Vioice kan skade dit ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen undersøge, om du er gravid og muligvis udføre en graviditetstest, hvis nødvendigt, før start af behandling med Vioice.

Amning

Det er ukendt, om Vioice udskilles i modermælk. Du må derfor ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst en uge efter den sidste dosis.

Rådgivning om prævention til kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en sikker præventionsmetode under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med Vioice. Det vides ikke, om Vioice nedsætter, hvor godt hormonel prævention virker. Hvis du anvender hormonel prævention, skal du også anvende en barrieremetode. Spørg lægen til råds om egnede præventionsmetoder. Kontakt straks lægen, hvis du tror, at du blevet gravid under behandlingen med Vioice.

Rådgivning om prævention til mænd

Under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling skal mandlige patienter bruge kondom, hvis de har samleje med en kvinde, der kan blive gravid. Hvis en mandlig patients partner har mistanke om, at hun er blevet gravid i denne periode, skal hun straks kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Behandlingen med Vioice kan medføre træthed eller sløret syn. Du skal derfor være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Vioice.

Vijoice indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovetrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Vijoice

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Så meget Vijoice skal du tage

Den sædvanlige startdosis af Vijoice til voksne er 250 mg én gang dagligt. Den sædvanlige startdosis af Vijoice til unge og børn (i alderen 2 år og derover) er 50 mg én gang dagligt. Lægen vil fastlægge den korrekte dosis til dig.

Antallet af tabletter, du skal tage, afhænger af den dosis, du får ordineret:

- Dosis på 50 mg: én 50 mg tablet
- Dosis på 125 mg: én 125 mg tablet
- Dosis på 250 mg: én tablet med 200 mg og én tablet med 50 mg

Afhængigt af, hvordan din krop reagerer på behandling med Vijoice, kan lægen beslutte at ændre din dosis af Vijoice (se punkt 2). Det er meget vigtigt, at du følger lægens anvisninger. Hvis du får nogle bestemte bivirkninger, kan lægen beslutte, at du skal have en lavere dosis, at behandlingen skal afbrydes i et stykke tid, eller at behandlingen helt skal stoppe.

Hvornår du skal tage Vijoice

Vijoice tabletterne udleveres i pakninger med blisterkort. Blisterkortene viser dig, hvilken tablet/hvilke tabletter, du skal tage på hver ugedag. Følg anvisningerne på blisterkortet.

Vijoice skal tages én gang om dagen straks efter et måltid. Når du tager Vijoice på samme tidspunkt hver dag, vil det hjælpe dig med at huske at tage dit lægemiddel.

Sådan skal du tage Vijoice

Vijoice-tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges eller deles, før de synkes. Tag ikke en tablet, hvis den er knækket, revnet eller på anden måde beskadiget, da du så måske ikke tager den fulde dosis. Hvis du ikke kan synke tabletter, kan du tage Vijoice som suspension (dvs. blandet med vand) på følgende måde:

- Læg Vijoice-tabletten/-tabletterne i et glas med 50 til 150 ml vand og lad blandingen stå i cirka 5 minutter, før tabletterne knuses. **Brug kun vand.**
- Knus tabletten/tabletterne med en ske, og rør rundt for at opløse dem. Suspensionen vil være uklar, og du kan måske se tabletstykker.
- **Synk suspensionen med det samme.**
- Hæld ca. 20 til 50 ml vand i det samme glas, og rør rundt med den samme ske. Synk derefter hele indholdet af glasset for at sikre, at hele dosen indtages. Gentag om nødvendigt dette trin.
- Vijoice-suspension, der ikke er blevet anvendt inden for 60 minutter efter klargøring, skal smides ud.

Indgift af Vijoice via ernæringssonde

Patienter, der ikke kan synke Vijoice som tabletter eller som suspension, kan få Vijoice via visse ernæringssonder. Typen af sonde bestemmes af lægen. Tabletterne skal klargøres som suspension (dvs. blandet med vand) på følgende måde:

- Læg Vijoice-tabletten/-tabletterne i et glas med 40 ml vand og lad blandingen stå i cirka 5 minutter, før tabletterne knuses. **Brug kun vand.**
- Knus tabletten/tabletterne med en ske, og rør rundt for at opløse dem. Suspensionen vil være uklar, og du kan måske se tabletstykker.
- Træk blandingen fra glasset op i en sprøjte, og giv den straks gennem ernæringssonden.

- Hæld ca. 40 ml vand i det samme glas, og rør rundt med den samme ske. Træk derefter hele indholdet fra glasset op i den samme sprøjte, og giv det gennem ernæringssonden. Gentag dette trin, hvis der er tabletstykker tilbage i sprøjten eller glasset.
- Vioice-suspension, der ikke er blevet givet inden for 60 minutter efter klargøring, skal smides ud.

Så længe skal du tage Vioice

Bliv ved med at tage Vioice så længe lægen siger, at du skal.

Dette er en langtidsbehandling, der muligvis kan vare i måneder eller år. Lægen vil regelmæssigt undersøge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Vioice.

Hvis du har taget for meget Vioice

Personer, der har taget for mange Vioice-tabletter har oplevet bivirkninger, som er kendte bivirkninger ved alpelisib, inklusive forhøjede blodsukkerniveauer, kvalme, træthed og udslæt. Kontakt omgående lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, eller hvis en anden person er kommet til at tage dit lægemiddel. Lægehjælp kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Vioice

Hvis du har glemt at tage en dosis af Vioice, kan du stadig tage den straks efter et måltid, hvis det er mindre end 9 timer siden, at du skulle have taget den. Hvis du først kommer i tanker om den glemte dosis mere end 9 timer efter, at du skulle have taget den, skal du springe den over. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den, du glemte.

Hvis du kaster op efter en dosis Vioice

Hvis du kaster op, efter at du har taget en eller flere Vioice-tabletter, må du ikke tage flere tabletter, før det er tid til næste planlagte dosis.

Hvis du holder op med at tage Vioice

Hvis du stopper behandlingen med Vioice, kan din sygdom blive værre. Du må ikke stoppe med at tage Vioice, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får alvorlige bivirkninger, skal du **stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen**.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Højt blodsukker, også kaldet hyperglykæmi. Mulige symptomer omfatter: udpræget tørst, hyppig vandladning eller større mængder urin end sædvanligt, øget appetit ledsaget af vægttab

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Alvorlige allergiske reaktioner. Mulige symptomer omfatter: udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigtet og/eller svælget, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden

Øvrige bivirkninger

Øvrige bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Diarré
- Opkastning
- Mundsår eller sår med tandkødsbetændelse (stomatitis)
- Kvalme
- Mavesmerter
- Udslæt
- Hudbetændelse med udslæt (dermatitis)
- Tør hud
- Hårtab og udtynding af håret (alopeci)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Dehydrering
- Akne
- Kløe (pruritus)
- Tørre slimhinder

Resultaterne af visse blodprøver kan være unormale under behandling med Vijoice:

Meget almindelige:

- Lavt niveau af fosfor eller calcium i blodet (nedsat fosfor, nedsat calcium)
- Højt niveau af kreatinin eller sukker i blodet (forhøjet kreatinin, forhøjet glukose)
- Højt indhold af glykosyleret hæmoglobin (en markør for blodsukkerniveauet over de sidste 8 til 12 uger)
- Høje niveauer af lipaseenzymet i blodet (forhøjet lipase)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vijoice indeholder:

- Aktivt stof: alpelisib.
- Hver Vijoice 50 mg filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg alpelisib.
- Hver Vijoice 125 mg filmoverttrukket tablet indeholder 125 mg alpelisib.
- Hver Vijoice 200 mg filmoverttrukket tablet indeholder 200 mg alpelisib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), mannitol (E421), natriumstivelsesglykolat (se punkt 2 "Vijoice indeholder natrium"), hypromellose (E464), magnesiumstearat (E470b).
 - Filmoverttræk: hypromellose (E464), jernoxid rød (gælder kun for 50 mg og 200 mg-styrkerne) og gul (E172), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b).

Udseende og pakningsstørrelser

Vijoice 50 mg filmoverttrukne tabletter er svagt gule, runde tabletter, der er mærket "C7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig diameter: 7 mm.

Vijoice 125 mg filmoverttrukne tabletter er mørkegule, ovale tabletter, der er mærket "Y7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg filmoverttrukne tabletter er bleggule, ovale tabletter, der er mærket "CL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 16 mm x 7 mm.

Vijoice filmoverttrukne tabletter udleveres i blisterpakninger. Vijoice fås i følgende pakningsstørrelser:

- Pakninger med 50 mg filmoverttrukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 50 mg)
 - Pakninger til 28 dages behandling: 28 filmoverttrukne tabletter.
- Pakninger med 125 mg filmoverttrukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 125 mg)
 - Pakninger til 28 dages behandling: 28 filmoverttrukne tabletter.
- Pakninger med 50 mg og 200 mg filmoverttrukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 250 mg)
 - Pakninger til 28 dages behandling: 56 filmoverttrukne tabletter (28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Vijoice 50 mg granulat i brev alpelisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vijoice
3. Sådan skal du tage Vijoice
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Vijoice er

Vijoice indeholder det aktive stof alpelisib, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hæmmere.

Anvendelse

Vijoice anvendes til behandling af voksne, unge og børn fra 2 år med svær eller livstruende PIK3CA-relateret overvæktspektrum (PROS). PROS omfatter en bred vifte af sjældne lidelser, der forårsager ukontrollerbar overvækst af dele af kroppen på grund af visse ændringer (mutationer) i et gen, der kaldes PIK3CA.

Dette gen fører til produktion af et protein, der giver kroppens celler besked på at vokse og formere sig. Ændringerne i genet får dette protein til at fungere unormalt, så det hjælper cellerne med at vokse og formere sig på en unormal måde.

Virkning

Vijoice virker ved at blokere virkningen af enzymer (proteiner), der kaldes for fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymer får unormale celler til at vokse og dele sig. Ved at blokere deres virkning kan Vijoice reducere ukontrolleret vækst og spredning af unormale celler og hjælpe med at mindske væv med overvækst og tegn og symptomer på sygdom hos patienter.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan Vijoice virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vioice

Følg nøje alle de anvisninger, du får af lægen, da de kan afvige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

Tag ikke Vioice

- hvis du er allergisk over for alpelisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du kan være allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vioice.

Hvis noget af det følgende gælder for dig, før du tager Vioice, skal du fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- hvis du har haft en svær allergisk reaktion, herunder
 - Stevens-Johnsons syndrom (SJS, en meget alvorlig reaktion med influenzalignende symptomer og smertefuldt udslæt, som påvirker huden, munden, øjnene og kønsdelene);
 - erythema multiforme (EM, en hudreaktion som forårsager røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive med en mørkerød midte omringet af lysere, røde ringe);
 - lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, en hudreaktion kombineret med feber, hævelse af ansigt, forstørrede lymfeknuder og nyre- eller leverskade), eller
 - toksisk epidermal nekrolyse (TEN, en alvorlig hudreaktion; mulige symptomer omfatter rød hud, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, feber, udslæt).
- hvis du har eller nogensinde har haft et højt indhold af sukker i blodet eller diabetes (eller tegn på højt blodsukker, såsom udpræget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, producerer større mængder urin end normalt, træthed, kvalme, øget appetit ledsaget af vægttab).

Hvis noget af det følgende gælder for dig under din behandling med Vioice, skal du omgående fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigt eller svælg, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden (kan være tegn på alvorlige allergiske reaktioner).
- Nye eller forandrede vejrtrækningsproblemer, såsom besværet eller smertefuld vejrtrækning, hoste, hurtigt åndedræt, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden, hikke (kan være tegn på lungebetændelse, som ikke skyldes en infektion (pneumonitis), eller lungebetændelse, som skyldes en infektion (pneumoni)).
- Øget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit ledsaget af vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugtartig ånde, vejrtrækningsbesvær, tør eller rød hud, som kan være tegn på forhøjet blodsukker (hyperglykæmi) og komplikationer heraf.
- Udslæt, hudrødme, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, undertiden ledsaget af feber (kan være tegn på en af de følgende hudsygdomme: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Alvorlig diarré, svære mavesmerter eller afføring med slim eller blod, som kan være tegn på betændelse i tarmen (colitis).

Lægen kan måske blive nødt til at behandle disse symptomer, afbryde behandlingen midlertidigt, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen med Vioice permanent (se ”Så meget Vioice skal du tage” i punkt 3).

Sørg for at kontrollere dit blodsukker regelmæssigt før, under og efter behandling med Vioice.

- Lægen vil rådgive dig om, hvordan, hvornår og hvor du skal få taget blodprøver før opstart og regelmæssigt undervejs i din behandling med Vioice for at holde øje med dit blodsukkerniveau. Baseret på resultaterne, kan din læge ordinere et lægemiddel til at sænke blodsukkeret, midlertidigt afbryde eller nedsætte din Vioice dosis, eller stoppe Vioice behandlingen permanent.
- Behandling med Vioice må kun påbegyndes, hvis dit blodsukkerniveau er, som det skal være. Vioice kan forårsage forhøjet blodsukker (hyperglykæmi), som kan være en alvorlig tilstand og kræve behandling.
- Hvis du har visse tilstande, før du starter behandlingen med Vioice, som fx højt blodsukker, diabetes, overvægt, eller hvis du er over 75 år, skal dit blodsukker kontrolleres oftere i de første uger af behandlingen med Vioice. Herefter vil blodprøver være nødvendige mindst én gang om måneden, afhængigt af dine blodsukkerniveauer.

Børn og unge

Vioice må ikke anvendes til børn og unge under 2 år. Vioices langtidseffekter på vækst og udvikling hos børn i alderen fra 2 år og unge kendes ikke.

Brug af andre lægemidler sammen med Vioice

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder især:

- ciclosporin, et lægemiddel, der anvendes til at påvirke dit immunsystem
- rifampicin, et lægemiddel mod tuberkulose og nogle andre alvorlige infektioner
- carbamazepin og fenytoin, lægemidler, der anvendes til behandling af anfald eller kramper
- perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af depression og andre tilstande

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl, om du tager et af de ovennævnte lægemidler.

Graviditet

Vioice må ikke bruges af kvinder, som er gravide eller har mistanke om at være gravide. Vioice kan skade dit ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen undersøge, om du er gravid og muligvis udføre en graviditetstest, hvis nødvendigt, før start af behandling med Vioice.

Amning

Det er ukendt, om Vioice udskilles i modermælk. Du må derfor ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst en uge efter den sidste dosis.

Rådgivning om prævention til kvinder

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en sikker præventionsmetode under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med Vioice. Det vides ikke, om Vioice nedsætter, hvor godt hormonel prævention virker. Hvis du anvender hormonel prævention, skal du også anvende en barrieremetode. Spørg lægen til råds om egnede præventionsmetoder. Kontakt straks lægen, hvis du tror, at du blevet gravid under behandlingen med Vioice.

Rådgivning om prævention til mænd

Under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling skal mandlige patienter bruge kondom, hvis de har samleje med en kvinde, der kan blive gravid. Hvis en mandlig patients partner har mistanke om, at hun er blevet gravid i denne periode, skal hun straks kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Behandlingen med Vioice kan medføre træthed eller sløret syn. Du skal derfor være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Vioice.

Vijoice indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Vijoice

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Så meget Vijoice skal du tage

Den sædvanlige startdosis af Vijoice til voksne er 250 mg én gang dagligt. Den sædvanlige startdosis af Vijoice til unge og børn (i alderen 2 år og derover) er 50 mg én gang dagligt. Lægen vil fastlægge den korrekte dosis til dig.

Tag et brev med 50 mg granulat for en ordineret dosis på 50 mg.

Afhængigt af, hvordan din krop reagerer på behandling med Vijoice, kan lægen beslutte at ændre din dosis af Vijoice (se punkt 2). Det er meget vigtigt, at du følger lægens anvisninger. Hvis du får nogle bestemte bivirkninger, kan lægen beslutte, at behandlingen skal afbrydes i et stykke tid, eller at behandlingen helt skal stoppe.

Hvornår du skal tage Vijoice

Vijoice skal tages én gang om dagen straks efter et måltid. Når du tager Vijoice på samme tidspunkt hver dag, vil det hjælpe dig med at huske at tage dit lægemiddel.

Sådan skal du tage Vijoice

Hvert brev er udelukkende til engangsbrug. Brug ikke brevet, hvis forseglingen er i stykker.

Tag Vijoice-granulat på følgende måde:

- Hold brevet med granulat med skærelinjen øverst.
 - Ryst brevet let for at sikre, at Vijoice granulat er i den nederste del af brevet.
 - Åbn brevet med en saks ved at klippe langs skærelinjen.
 - Tag granulatet ud af brevet på **én** af følgende måder:
 - Hæld granulatet fra ét brev direkte ud på tungen, og bank let på siden og toppen af brevet efter behov for at sikre, at det er helt tomt. Brug kun mellem 50 til 150 ml vand for at synke det. Hvis der er granulat tilbage i din mund, skal du rense din mund med yderligere vand og synke for at sikre, at du har taget den fulde dosis.
- eller**
- Hæld granulatet fra ét brev op i et glas, og bank let på siden og toppen af brevet efter behov for at sikre, at det er helt tomt. Tilføj 5 til 15 ml drikke (kun vand, mælk eller æblejuice) eller blød mad (kun æblepuré eller yoghurt) og drik blandingen med det samme. Rens glasset med ca. 10 til 40 ml af den samme drikke eller blød mad. Drik blandingen med det samme og sørg for, at du har taget den fulde dosis. Gentag dette trin indtil der ikke er mere blanding tilbage i glasset.
- Vijoice-granulat blandet med vand, mælk, æblejuice, æblepuré eller yoghurt, der ikke er blevet anvendt inden for 2 timer efter klargøring, skal smides ud.

Indgift af Vijoice via ernæringssonde

Patienter, der ikke kan synke Vijoice som granulat direkte eller som en blanding, kan få Vijoice via visse ernæringssonder. Typen af sonde bestemmes af lægen. Granulatet skal klargøres på følgende måde:

- Hæld granulat fra et brev op i et glas imens du banker let på siden og toppen af brevet, som nødvendigt, for at sikre, at det er helt tomt.
- Tilføj 20 ml vand i det samme glas og rør rundt med en ske. Træk derefter hele blandingen fra glasset op i en sprøjte, og giv den gennem ernæringssonden. Gentag dette trin indtil der ikke er mere blanding tilbage i glasset eller sprøjten.
- Vijoice-blanding, der ikke er blevet givet inden for 60 minutter efter klargøring, skal smides ud.

Så længe skal du tage Vioice

Bliv ved med at tage Vioice så længe lægen siger, at du skal.

Dette er en langtidsbehandling, der muligvis kan vare i måneder eller år. Lægen vil regelmæssigt undersøge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Vioice.

Hvis du har taget for meget Vioice

Personer, der har taget for meget Vioice-granulat har oplevet bivirkninger, som er kendte bivirkninger ved alpelisib, inklusive forhøjede blodsukkerniveauer, kvalme, træthed og udslæt. Kontakt omgående lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du ved et uheld har taget for meget granulat, eller hvis en anden person er kommet til at tage dit lægemiddel. Lægehjælp kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Vioice

Hvis du har glemt at tage en dosis af Vioice, kan du stadig tage den straks efter et måltid, hvis det er mindre end 9 timer siden, at du skulle have taget den. Hvis du først kommer i tanker om den glemte dosis mere end 9 timer efter, at du skulle have taget den, skal du springe den over. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den, du glemte.

Hvis du kaster op efter en dosis Vioice

Hvis du kaster op, efter at du har taget Vioice-granulat, må du ikke tage mere granulat, før det er tid til næste planlagte dosis.

Hvis du holder op med at tage Vioice

Hvis du stopper behandlingen med Vioice, kan din sygdom blive værre. Du må ikke stoppe med at tage Vioice, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får alvorlige bivirkninger, skal du **stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen**.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Højt blodsukker, også kaldet hyperglykæmi. Mulige symptomer omfatter: udpræget tørst, hyppigere vandladning eller større mængder urin end sædvanligt, øget appetit ledsaget af vægttab

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Alvorlige allergiske reaktioner. Mulige symptomer omfatter: udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigtet og/eller svælget, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden

Øvrige bivirkninger

Øvrige bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Diarré
- Opkastning
- Mundsår eller sår med tandkødsbetændelse (stomatitis)
- Kvalme
- Mavesmerter
- Udslæt
- Hudbetændelse med udslæt (dermatitis)
- Tør hud
- Hårtab og udtynding af håret (alopeci)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Dehydrering
- Akne
- Kløe (pruritus)
- Tørre slimhinder

Resultaterne af visse blodprøver kan være unormale under behandling med Vijoice:

Meget almindelige:

- Lavt niveau af fosfor eller calcium i blodet (nedsat fosfor, nedsat calcium)
- Højt niveau af kreatinin eller sukker i blodet (forhøjet kreatinin, forhøjet glukose)
- Højt indhold af glykosyleret hæmoglobin (en markør for blodsukkerniveauet over de sidste 8 til 12 uger)
- Høje niveauer af lipaseenzymet i blodet (forhøjet lipase)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og brevet efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i det originale brev for at beskytte mod lys.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vijoice indeholder:

- Aktivt stof: alpelisib.
- Hvert Vijoice 50 mg brev med granulat indeholder 50 mg alpelisib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Mikrokrystallinsk cellulose (E460), mannitol (E421), natriumstivelsesglykolat (se punkt 2 "Vijoice indeholder natrium"), hypromellose (E464), magnesiumstearat (E470b).

Udseende og pakningsstørrelser

Vijoice 50 mg granulat i brev er en hvid til næsten hvid, fritflydende pulverblanding og granulat i et brev.

Hver pakning indeholder 28 breve (28 dages behandling til patienter, der får en daglig dosis på 50 mg).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under “betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.