

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg alpelisib.

Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg alpelisib.

Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg alpelisib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten

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

Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten

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

Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten (2 tot jonger dan 18 jaar)

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

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

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

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

Gemiste dosis

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

Braken

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

Dosisaanpassingen

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

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

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

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

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

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

Hyperglykemie

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

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

Tabel 3 Dosisaanpassing en behandeling bij hyperglykemie

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

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

Rash

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

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

Tabel 4 Dosisaanpassing en behandeling bij rash

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

Diarree of colitis

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

Tabel 5 Dosisaanpassing en behandeling bij diarree of colitis

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

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

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

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

Alternatieve farmaceutische vorm

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

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

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

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

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

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

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

Hyperglykemie

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

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

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

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

Tabel 7 Schema voor NG

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

*NG: nuchtere glucose

¹ Alle controles van glucose dienen te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts zoals klinisch geïndiceerd.

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

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

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

Pneumonitis

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

Diarree of colitis

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

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

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Pediatrische patiënten

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verhogen

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

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

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verlagen

Zuurverlagende middelen

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

CYP3A4-inductoren

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

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

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door alpelisib kunnen worden gewijzigd

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

Er is geen dosisaanpassing nodig als alpelisib gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-substraten (bijv. everolimus, midazolam), CYP2C8-substraten (bijv. repaglinide), CYP2C9-substraten (bijv. warfarine), CYP2C19-substraten (bijv. omeprazol). Voor CYP2B6-substraten (bijv. bupropion) zijn geen relevante veranderingen in de blootstelling waargenomen bij gelijktijdige toediening met alpelisib, maar de resultaten moeten met voorzichtigheid worden beschouwd vanwege de beperkte gegevens (zie rubriek 5.2).

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

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

Stoffen die substraten van transporteiwitten zijn

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

Hormonale anticonceptiva

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

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 8 Bijwerkingen waargenomen bij patiënten die Vioice kregen toegediend

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

Onderzoeken⁷				
Bloedfosfaat verlaagd	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Zeer vaak
Bloedcalcium verlaagd ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Zeer vaak
Bloedcreatinine verhoogd	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Zeer vaak
Geglycosyleerd hemoglobine verhoogd ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Zeer vaak
Glucose verhoogd	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Zeer vaak
Lipase verhoogd ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Zeer vaak

Gradering volgens CTCAE-versie 4.03.

¹ EPIK-P2 gegevens hebben betrekking op de behandelingsperiode met alpelisib, inclusief pediatrische patiënten die ten minste één dosis alpelisib hebben ontvangen, onder wie patiënten die na de placebogecontroleerde periode van 16 weken zijn overgestapt van placebo naar alpelisib.

² Hyperglykemie: inclusief hyperglykemie, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine en verhoogde bloedglucosewaarden.

³ Rash: inclusief rash, erythematuze rash, maculaire rash, maculopapulaire rash en papulaire rash. Rash werd gemeld bij 13,8% bij volwassen patiënten die in EPIK-2 werden behandeld met de niet aanbevolen dosis van 125 mg.

⁴ Dermatitis: inclusief dermatitis, geneesmiddeleruptie en eczeem.

⁵ Acne: inclusief acne en acneïforme dermatitis.

⁶ Mucosale droogheid: inclusief droge mond en vulvovaginale droogheid.

⁷ De frequenties van laboratoriumtermen weerspiegelen het percentage patiënten met de slechtste laboratoriumwaarden na baseline.

⁸ Er zijn gecorrigeerde calciumwaarden gebruikt voor deze parameter.

⁹ Geen CTCAE-gradering beschikbaar.

¹⁰ Verhoogd lipase werd gemeld bij 23,8% van de volwassen patiënten die werden behandeld met de niet-aanbevolen alpelisib-dosis van 125 mg in EPIK-P2.

* Veertig patiënten in EPIK-P3 werden gedurende een prospectieve periode verder behandeld met alpelisib. Aanvullende veiligheidsgegevens uit de 3-jarige analyse van de prospectieve periode van EPIK-P3, met een extra mediane blootstellingsduur van 39,1 maanden (spreiding: 17-42 maanden), lieten geen extra bijwerkingen of klinisch relevante laboratoriumafwijkingen zien.

Bijwerkingen die buiten de EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3-veiligheidspopulatie zijn gemeld, zijn meegenomen. De frequentie categorie is geschat op basis van de EPIK-P2 studie volgens de SmPC-richtlijn 2009 rubriek 4.8, *Bijwerkingen op basis van spontane meldingen*.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

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

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

Alopecia

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

EPIK-P1

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

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

Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een mediane leeftijd van 14 jaar (spreiding: 2 tot 50 jaar). 19,3% van de patiënten was 2 tot < 6 jaar, 21,1% was 6 tot < 12 jaar, 28,1% was 12 tot < 18 jaar, en 31,6% was $\geq$ 18 jaar; 57,9% was vrouw. Van de geïncludeerde patiënten had 93,0% aangeboren overgroei en bij 7,0% begon de overgroei in de vroege kinderjaren. Patiënten hadden heterogene manifestaties van PROS, waaronder syndroom van congenitale lipomateuze overgroei, vasculaire malformatie, epidermale naevi en skeletale anomalie (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome* - CLOVES; 73,7%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria* - MCAP; 14,0%), Klippel-Trenaunay-syndroom (KTS; 8,8%), gezichtsinfiltrerende lipomatose (*facial infiltrating lipomatosis* - FIL; 5,3%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (MCM; 1,8%) en andere (3,5%). Zeven procent (7,0%) van de patiënten had gelijktijdig manifestaties van CLOVES en MCAP.

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

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

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

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

Tabel 9 Samenvatting van werkzaamheidsresultaten in EPIK-P1

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

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

EPIK-P3

EPIK-P3 is een multicenter, open-label, interventioneel fase II-onderzoek (voorafgegaan door een retrospectieve, non-interventionele periode) bij volwassen en pediatrische patiënten met ernstige of levensbedreigende complicaties van PROS die werden behandeld met Vioice als onderdeel van een 'compassionate use'-programma, die deelnamen aan EPIK-P1 en na afloop van EPIK-P1 verder werden behandeld met alpelisib. Dit was hoofdzakelijk een veiligheidsonderzoek waarin enkele veiligheidsuitkomsten als secundaire eindpunten werden meegenomen. De mediane blootstellingsduur aan Vioice was 6,7 jaar (spreiding: 0,4 tot 9,5).

Pediatrische populatie

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

Voorwaardelijke toelating

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Relatieve biologische beschikbaarheid

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

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

Effect van voedsel

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat de vorming van de hydrolysemetaboliet BZG791 door chemische en enzymatische amidehydrolyse een belangrijke metabole route is, gevolgd door CYP3A4-gemedieerde hydroxylering. De hydrolyse van alpelisib vindt systemisch plaats door zowel chemische afbraak als enzymatische hydrolyse via alom tot expressie gebrachte enzymen van hoge capaciteit (esterasen, amidasen, cholinesterase) die niet beperkt zijn tot de lever. CYP3A4-gemedieerde metabolieten en glucuroniden waren goed voor ~15% van de dosis; BZG791 was goed voor ~40-45% van de dosis. De rest van de dosis, die als onveranderd alpelisib in urine en feces werd aangetroffen, werd ofwel uitgescheiden als alpelisib of niet geabsorbeerd.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Metabole interactie

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

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

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

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek met het gevoelige CYP3A4- en P-gp-substraat everolimus daalde de AUC met 11,2% bij patiënten met gevorderde vaste tumoren. Er wordt geen klinisch betekenisvolle verandering verwacht als gevolg van een geneesmiddeleninteractie met CYP3A4-substraten.

CYP3A4-inductoren

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

Interactie met betrekking tot transporteiwitten

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

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

Speciale populaties

Effect van leeftijd en geslacht

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

Effect van lichaamsgewicht

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

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

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

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

Ouderen

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

Ras/ethniciteit

Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek gebaseerd op data van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatriche patiënten met PROS, onder wie 542 blanke patiënten, 107 Aziatische patiënten, 12 zwarte of Afro-Amerikaanse patiënten, 21 patiënten van een ander ras en 15 patiënten van onbekend ras, bleek dat er geen klinisch relevante effecten van ras op de systemische blootstelling van alpelisib zijn.

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Uit de populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatriche patiënten met PROS, onder wie 433 patiënten met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 patiënten met lichte nierinsufficiëntie ($eGFR$ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} 60 tot < 90 ml/min), en 66 patiënten met matige nierinsufficiëntie ($eGFR$ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²), blijkt dat lichte en matige nierfunctiestoornissen geen invloed hebben op de blootstelling aan alpelisib die een dosisaanpassing noodzakelijk zou maken. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie

In-vitroremming van hERG-kanalen (IC₅₀ van 9,4 μ M, overeenkomend met ongeveer 4,2 μ g/ml vrij geneesmiddel) werd aangetoond bij concentraties die respectievelijk circa 21 maal en 31 maal hoger waren dan de geschatte maximale (piek)plasmaconcentratie van ongebonden alpelisib bij mensen bij de aanbevolen maximale dosering voor volwassenen (250 mg/dag) en pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar (50 mg/dag). Er werd geen relevant elektrofysiologisch effect waargenomen bij honden.

Carcinogeniteit en genotoxiciteit

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

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

Reproductietoxiciteit

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

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

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

Fototoxiciteit

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

Onderzoek met jonge dieren

In een toxiciteitsonderzoek van 9 weken bij jonge ratten gestart bij dieren van 7 dagen oud, resulteerde de NOAEL van 6 mg/kg/dag in lagere blootstellingsniveaus (AUC) dan bij pediatrie patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag. Bij een dosis van 20 mg/kg/dag (2,2 tot 4,2 keer de geschatte blootstelling (AUC) bij pediatrie patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag), werden schadelijke en niet-reversibele nierafwijkingen waargenomen. Deze omvatten minimale tot matige toename van vasculaire/perivasculaire extracellulaire matrixafzetting in kleine vaten en minimale tot matige tubulaire degeneratie/regeneratie in de nierpapil en het merg. Daarbij werden aan het einde van de herstelperiode licht verhoogde ureumstikstofconcentraties gemeten. Deze effecten zijn naar verwachting niet klinisch relevant voor patiënten van 2 jaar en ouder op basis van een vergelijking tussen soorten van postnatale nierontwikkeling.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

IJzeroxide, geel (E172)

IJzeroxide, rood, (E172), alleen van toepassing op de sterktes van 50 mg en 200 mg

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.

Vijoice 125 mg filmomhulde verpakkingen

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten.

Vijoice 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de bereiding en toediening van Vijoice als orale suspensie

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

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

Instructies voor de bereiding en toediening van Vioice via een voedingssonde

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

Vioice-tabletten moeten als volgt als suspensie worden bereid:

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

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

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

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

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

EU/1/26/2042/001-003

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 50 mg granulaat in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 50 mg alpelisib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in sachet (granulaat).

Wit tot bijna wit vloeïend mengsel van poeder en granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten (2 tot jonger dan 18 jaar)

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

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

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

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

De farmaceutische vorm 50 mg granulaat in sachet mag alleen worden gebruikt om een dosis van 50 mg te bereiken. Bij volwassen patiënten mag de farmaceutische vorm 50 mg granulaat in sachet alleen worden gebruikt in geval van dosisverlaging (zie tabel 2). Meerdere sachets van 50 mg granulaat mogen niet worden gecombineerd om een dosis van 125 mg, 200 mg of 250 mg te bereiken.

Gemiste dosis

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

Braken

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

Dosisaanpassingen

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

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

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

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

Vioice moet worden stopgezet bij volwassenen of pediatrische patiënten die 50 mg per dag niet kunnen verdragen.

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

Hyperglykemie

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

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

Tabel 3 Dosisaanpassing en behandeling bij hyperglykemie

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

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

Rash

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

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

Tabel 4 Dosisaanpassing en behandeling bij rash

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

Diarree of colitis

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

Tabel 5 Dosisaanpassing en behandeling bij diarree of colitis

Graad¹	Aanbeveling voor volwassen en pediatrie patiënten
Graad 1	Aanpassing van de dosis Vioice is niet nodig. Geschikte medische behandeling starten en monitoren zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2	Onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1 , Vioice hervatten op hetzelfde dosisniveau. Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Volwassen patiënten²: • Bij terugkerende graad ≥ 2, onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrie patiënten²: • Bij terugkerende graad ≥ 2, onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg.
Graad 3	Onderbreek de dosis Vioice tot verbetering tot graad ≤ 1 . Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Volwassen patiënten^{2,3}: • Zodra verbetert tot graad ≤ 1, Vioice hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Pediatrie patiënten^{2,3}: • Zodra verbeterd tot graad ≤ 1, Vioice hervatten met 50 mg of Vioice definitief stopzetten. • Bij terugkerende graad ≥ 3, overweeg definitieve stopzetting van Vioice.
Graad 4	Vioice definitief stopzetten ³ .
¹ Gradering volgens CTCAE-versie 5.0. ² Bij colitis graad 2 en 3 aanvullende behandeling overwegen, zoals steroïden. ³ Bij diarree graad 3 en 4 dienen patiënten te worden behandeld volgens de lokale richtlijnen, inclusief controle van de elektrolyten, toediening van anti-emetica, antidiarroeica en/of extra vocht en elektrolytsupplementen, zoals klinisch geïndiceerd.	

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

Het granulaat kan direct op de tong worden gestrooid of gemengd worden met water, melk, appelsap, yoghurt of appelmoes (gepureerde appel) (zie rubriek 6.6).

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gedeeltelijke hoeveelheden granulaat uit een sachet mogen niet worden gebruikt om een dosis te bereiden.

Gebruik geen sachet als de verzegeling van het sachet verbroken is.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kan Vioice worden toegediend als sondevoeding. Het granulaat moet worden toegediend via een siliconen of polyurethaan neus-maagsonde met een diameter van 8-12 Fr of via een siliconen maagsonde met een diameter van 12-24 Fr (zie rubriek 6.6).

Vioice granulaat in sachet en Vioice filmomhulde tabletten mogen niet worden gecombineerd om de voorgeschreven dosis van 125 mg of 250 mg te bereiken. Patiënten dienen filmomhulde tabletten te krijgen om deze hogere doses te bereiken. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor Vioice filmomhulde tabletten.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

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

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

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

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

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

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

Hyperglykemie

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

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

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

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

Tabel 7 Schema voor NG

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

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

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

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

Pneumonitis

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

Diarree of colitis

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

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

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Pediatrische patiënten

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verhogen

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

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

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verlagen

Zuurverlagende middelen

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

CYP3A4-inductoren

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

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

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door alpelisib kunnen worden gewijzigd

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

Er is geen dosisaanpassing nodig als alpelisib gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-substraten (bijv. everolimus, midazolam), CYP2C8-substraten (bijv. repaglinide), CYP2C9-substraten (bijv. warfarine), CYP2C19-substraten (bijv. omeprazol). Voor CYP2B6-substraten (bijv. bupropion) zijn geen relevante veranderingen in de blootstelling waargenomen bij gelijktijdige toediening met alpelisib, maar de resultaten moeten met voorzichtigheid worden beschouwd vanwege de beperkte gegevens (zie rubriek 5.2).

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

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

Stoffen die substraten van transporteiwitten zijn

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

Hormonale anticonceptiva

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

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 8 Bijwerkingen waargenomen bij patiënten die Vioice kregen toegediend

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

Onderzoeken⁷				
Bloedfosfaat verlaagd	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Zeer vaak
Bloedcalcium verlaagd ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Zeer vaak
Bloedcreatinine verhoogd	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Zeer vaak
Geglycosyleerd hemoglobine verhoogd ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Zeer vaak
Glucose verhoogd	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Zeer vaak
Lipase verhoogd ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Zeer vaak

Gradering volgens CTCAE-versie 4.03.

¹ EPIK-P2 gegevens hebben betrekking op de behandelingsperiode met alpelisib, inclusief pediatrische patiënten die ten minste één dosis alpelisib hebben ontvangen, onder wie patiënten die na de placebogecontroleerde periode van 16 weken zijn overgestapt van placebo naar alpelisib.

² Hyperglykemie: inclusief hyperglykemie, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine en verhoogde bloedglucosewaarden.

³ Rash: inclusief rash, erythemateuze rash, maculaire rash, maculopapulaire rash en papulaire rash. Rash werd gemeld bij 13,8% bij volwassen patiënten die in EPIK-2 werden behandeld met de niet aanbevolen dosis van 125 mg.

⁴ Dermatitis: inclusief dermatitis, geneesmiddeleruptie en eczeem.

⁵ Acne: inclusief acne en acneïforme dermatitis.

⁶ Mucosale droogheid: inclusief droge mond en vulvovaginale droogheid.

⁷ De frequenties van laboratoriumtermen weerspiegelen het percentage patiënten met de slechtste laboratoriumwaarden na baseline.

⁸ Er zijn gecorrigeerde calciumwaarden gebruikt voor deze parameter.

⁹ Geen CTCAE gradering beschikbaar.

¹⁰ Verhoogd lipase werd gemeld bij 23,8% van de volwassen patiënten die werden behandeld met de niet-aanbevolen alpelisib-dosis van 125 mg in EPIK-P2.

* Veertig patiënten in EPIK-P3 werden gedurende een prospectieve periode verder behandeld met alpelisib. Aanvullende veiligheidsgegevens uit de 3-jarige analyse van de prospectieve periode van EPIK-P3, met een extra mediane blootstellingsduur van 39,1 maanden (bereik: 17-42 maanden) lieten geen extra bijwerkingen of klinisch relevante laboratoriumafwijkingen zien.

Bijwerkingen die buiten de EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3-veiligheidspopulatie zijn gemeld, zijn meegenomen. De frequentie categorie is geschat op basis van de EPIK-P2 studie volgens de SmPC-richtlijn 2009 rubriek 4.8, *Bijwerkingen op basis van spontane meldingen*.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

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

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

Alopecia

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

EPIK-P1

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

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

Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een mediane leeftijd van 14 jaar (spreiding: 2 tot 50 jaar). 19,3% van de patiënten was 2 tot < 6 jaar, 21,1% was 6 tot < 12 jaar, 28,1% was 12 tot < 18 jaar, en 31,6% was $\geq$ 18 jaar; 57,9% was vrouw. Van de geïncludeerde patiënten had 93,0% aangeboren overgroei en bij 7,0% begon de overgroei in de vroege kinderjaren. Patiënten hadden heterogene manifestaties van PROS, waaronder syndroom van congenitale lipomateuze overgroei, vasculaire malformatie, epidermale naevi en skeletale anomalie (*congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome* - CLOVES; 73,7%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (*megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria* - MCAP; 14,0%), Klippel Trenaunay-syndroom (KTS; 8,8%), gezichtsinfiltrerende lipomatose (*facial infiltrating lipomatosis* - FIL; 5,3%), syndroom van macrocefalie en capillaire malformatie (MCM; 1,8%) en andere (3,5%). Zeven procent (7,0%) van de patiënten had gelijktijdig manifestaties van CLOVES en MCAP.

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

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

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

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

Tabel 9 Samenvatting van werkzaamheidsresultaten in EPIK-P1

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

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

EPIK-P3

EPIK-P3 is een multicenter, open-label, interventioneel fase II-onderzoek (voorafgegaan door een retrospectieve, non-interventionele periode) bij volwassen en pediatrische patiënten met ernstige of levensbedreigende complicaties van PROS die werden behandeld met Vioice als onderdeel van een 'compassionate use'-programma, die deelnamen aan EPIK-P1 en na afloop van EPIK-P1 verder werden behandeld met alpelisib. Dit was hoofdzakelijk een veiligheidsonderzoek waarin enkele veiligheidsuitkomsten als secundaire eindpunten werden meegenomen. De mediane blootstellingsduur aan Vioice was 6,7 jaar (spreiding: 0,4 tot 9,5).

Pediatrische populatie

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

Voorwaardelijke toelating

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Relatieve biologische beschikbaarheid

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

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

Effect van voedsel

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat de vorming van de hydrolysemetaboliet BZG791 door chemische en enzymatische amidehydrolyse een belangrijke metabole route is, gevolgd door CYP3A4-gemedieerde hydroxylering. De hydrolyse van alpelisib vindt systemisch plaats door zowel chemische afbraak als enzymatische hydrolyse via alom tot expressie gebrachte enzymen van hoge capaciteit (esterasen, amidasen, cholinesterase) die niet beperkt zijn tot de lever. CYP3A4-gemedieerde metabolieten en glucuroniden waren goed voor ~15% van de dosis; BZG791 was goed voor ~40-45% van de dosis. De rest van de dosis, die als onveranderd alpelisib in urine en feces werd aangetroffen, werd ofwel uitgescheiden als alpelisib of niet geabsorbeerd.

Eliminatie

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Metabole interactie

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

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

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

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek met het gevoelige CYP3A4- en P-gp-substraat everolimus daalde de AUC met 11,2% bij patiënten met gevorderde vaste tumoren. Er wordt geen klinisch betekenisvolle verandering verwacht als gevolg van een geneesmiddeleninteractie met CYP3A4-substraten.

CYP3A4-inductoren

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

Interactie met betrekking tot transporteiwitten

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

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

Speciale populaties

Effect van leeftijd en geslacht

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

Effect van lichaamsgewicht

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

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

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

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

Ouderen

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

Ras/ethniciteit

Uit populatiefarmacokinetisch onderzoek gebaseerd op data van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatriche patiënten met PROS, onder wie 542 blanke patiënten, 107 Aziatische patiënten, 12 zwarte of Afro-Amerikaanse patiënten, 21 patiënten van een ander ras en 15 patiënten van onbekend ras, bleek dat er geen klinisch relevante effecten van ras op de systemische blootstelling van alpelisib zijn.

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Uit de populatiefarmacokinetische analyse van gegevens van volwassen oncologiepatiënten en volwassen en pediatriche patiënten met PROS, onder wie 433 patiënten met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 198 patiënten met lichte nierinsufficiëntie ($eGFR$ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} 60 tot < 90 ml/min), en 66 patiënten met matige nierinsufficiëntie ($eGFR$ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²), blijkt dat lichte en matige nierfunctiestoornissen geen invloed hebben op de blootstelling aan alpelisib die een dosisaanpassing noodzakelijk zou maken. Er zijn geen PK-gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie

In-vitroremming van hERG-kanalen (IC₅₀ van 9,4 μ M) overeenkomend met ongeveer 4,2 μ g/ml vrij geneesmiddel werd aangetoond bij concentraties die respectievelijk circa 21 maal en 31 maal hoger waren dan de geschatte maximale (piek)plasmaconcentratie van ongebonden alpelisib bij mensen bij de aanbevolen maximale dosering voor volwassenen (250 mg/dag) en pediatrische patiënten van 2 tot 5 jaar (50 mg/dag). Er werd geen relevant elektrofysiologisch effect waargenomen bij honden.

Carcinogeniteit en genotoxiciteit

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

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

Reproductietoxiciteit

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

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

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

Fototoxiciteit

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

Onderzoek met jonge dieren

In een toxiciteitsonderzoek van 9 weken bij jonge ratten gestart bij dieren van 7 dagen oud, resulteerde de NOAEL van 6 mg/kg/dag in lagere blootstellingsniveaus (AUC) dan bij pediatrie patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag. Bij een dosis van 20 mg/kg/dag (2,2 tot 4,2 keer de geschatte blootstelling (AUC) bij pediatrie patiënten bij de aanbevolen dosis van 50 mg/dag), werden schadelijke en niet-reversibele nierafwijkingen waargenomen. Deze omvatten minimale tot matige toename van vasculaire/perivasculaire extracellulaire matrixafzetting in kleine vaten en minimale tot matige tubulaire degeneratie/regeneratie in de nierpapil en het merg. Daarbij werden aan het einde van de herstelperiode licht verhoogde ureumstikstofconcentraties gemeten. Deze effecten zijn naar verwachting niet klinisch relevant voor patiënten van 2 jaar en ouder op basis van een vergelijking tussen soorten van postnatale nierontwikkeling.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in het oorspronkelijke sachet ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets van folie van PET/alu/PE (polyethyleentereftalaat/aluminum/polyethyleen).

Verpakkingen met 28 sachets

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de bereiding en toediening van granulaat voor oraal gebruik

Voor patiënten voor wie een dagelijkse dosis van 50 mg is voorgeschreven, dient Vioice granulaat op een van de volgende manieren te worden toegediend:

- Strooi de inhoud van één sachet rechtstreeks op de tong en slik door met ongeveer 50 tot 150 ml water. Spoel indien nodig de mond met extra water en slik door om ervoor te zorgen dat er geen deeltjes in de mond achterblijven.
- Strooi de inhoud van één sachet in een beker. Voeg 5 tot 15 ml van een drankje (alleen water, melk of appelsap) of zacht voedsel (alleen appelpuree of yoghurt) toe en neem het mengsel direct in. Spoel de beker na met ongeveer 10 tot 40 ml van hetzelfde drankje of zachte voedsel. Neem het mengsel direct in en zorg ervoor dat de volledige dosis is toegediend. Als er deeltjes achterblijven, herhaal dit dan totdat de volledige dosis is toegediend.

Gooi het mengsel weg als het niet binnen 2 uur na bereiding is ingenomen.

Instructies voor de bereiding en toediening van granulaat via een voedingssonde

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kan Vioice via een voedingssonde worden toegediend. Vioice granulaat moet worden toegediend via een siliconen of polyurethaan neus-maagsonde met een diameter van 8-12 Fr (maximale onderzochte slanglengte: 160 cm) of via een siliconen maagsonde met een diameter van 12-24 Fr. (maximale onderzochte slanglengte: 3,5 cm) (zie rubriek 4.2).

Vioice-granulaat moet als volgt worden bereid en toegediend:

- Strooi de inhoud van één sachet in een beker. Voeg 20 ml water toe en roer met een lepel tot er een mengsel ontstaat. Maak het mengsel alleen met water.
- Haal het mengsel direct na bereiding uit de beker met een spuit en dien deze toe via de voedingssonde.
- Voeg na toediening van het granulaat via de voedingssonde 20 ml water toe aan dezelfde beker. Roer de vloeistof met dezelfde lepel om eventuele resterende deeltjes opnieuw te suspenderen. Zuig de inhoud van de beker op in dezelfde spuit en dien deze toe via de voedingssonde. Als er deeltjes achterblijven, herhaal deze stap.
- Gooi het mengsel weg als dit niet binnen 60 minuten na bereiding is toegediend.

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

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

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

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

EU/1/26/2042/004

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van alpelisib bij de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met het PIK3CA-gerelateerde overgroeispectrum (PROS) verder te bevestigen, dient de MAH de definitieve resultaten van het enkelarmige fase II-onderzoek CBYL719F12202 (EPIK-P4) in te dienen.	31 december 2032

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 tabletten
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 50 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/26/2042/001 28 filmomhulde tabletten van 50 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 50 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem 1 tablet direct na het eten in op de aangegeven dag.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 125 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vijoice 125 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg apelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 tabletten
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 125 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/26/2042/002 28 filmomhulde tabletten van 125 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vijoice 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 125 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 125 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem 1 tablet direct na het eten in op de aangegeven dag.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vijoice 50 mg filmomhulde tabletten
Vijoice 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 200 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 tabletten van 50 mg
28 tabletten van 200 mg
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 250 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/26/2042/003 28 filmomhulde tabletten van 50 mg + 28 filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 50 mg tabletten
Vijoice 200 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem beide tabletten in de gekleurde rij direct na het eten in op de aangegeven dag.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET 50 MG GRANULAAT IN SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vijoice 50 mg granulaat in sachet
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 50 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

28 sachets
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 50 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in het originele sachet ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/26/2042/004 28 sachets

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Vijoice 50 mg granulaat
alpelisib
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vijoice en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vijoice en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vijoice

Vijoice bevat de werkzame stof alpelisib die hoort bij een groep geneesmiddelen die fosfatidylinositol-3-kinaseremmers (PI3K-remmers) worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vijoice wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 2 jaar met een ernstige of levensbedreigende aandoening die PIK3CA-gerelateerd overgroeispectrum (PROS) wordt genoemd. PROS omvat veel verschillende zeldzame aandoeningen die zorgen voor een oncontroleerbare overmatige groei van delen van het lichaam. Dit komt door bepaalde veranderingen (mutaties) in een gen dat PIK3CA heet.

Dit gen leidt tot de aanmaak van een eiwit dat de lichaamscellen aanzet tot groei en vermenigvuldiging. Veranderingen in het gen zorgen ervoor dat dit eiwit onregelmatig werkt en daardoor de cellen op een abnormale manier laten groeien en vermenigvuldigen.

Hoe werkt dit middel?

Vijoice blokkeert de effecten van enzymen (eiwitten) die fosfatidylinositol-3-kinasen (PI3K) heten. Deze enzymen helpen abnormale cellen om te groeien en nieuwe abnormale cellen aan te maken. Door de werking van deze enzymen te blokkeren, kan Vijoice de ongecontroleerde groei en verspreiding van de abnormale cellen verminderen en helpen overgroei van weefsel en de tekenen en symptomen van de ziekte bij patiënten te verminderen.

Als u vragen heeft over hoe Vijoice werkt, of waarom u dit geneesmiddel heeft gekregen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw arts heel goed op. Die kunnen anders zijn dan de algemene informatie in deze bijsluiter. Twijfelt u ergens over? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor alpelisib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- als u ooit een ernstige allergische reactie heeft gehad, waaronder
 - o Stevens-Johnson-syndroom (SJS, een zeer ernstige reactie met griepachtige klachten en pijnlijke uitslag op de huid, mond, ogen en geslachtsdelen);
 - o erythema multiforme (EM, een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt. Deze kunnen eruitzien als een schietschijf of “bullseye” met een donkerrood midden en lichtere rode ringen eromheen);
 - o geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom, een huidreactie in combinatie met koorts, zwelling van het gezicht, vergrote lymfeklieren en schade aan nieren of lever), of
 - o toxische epidermale necrolyse heeft gehad (TEN; een ernstige huidreactie; mogelijke symptomen zijn rode huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, schilferende huid, koorts, huiduitslag).
- als u te veel suiker in uw bloed of diabetes heeft of ooit heeft gehad (of klachten heeft van te veel suiker in uw bloed, zoals extreem veel dorst en een droge mond, vaker moeten plassen dan normaal, meer plassen dan normaal, moeheid, misselijkheid, meer zin in eten met gewichtsverlies).

Neem meteen contact op met uw arts of apotheker als tijdens uw behandeling met Vioice een van de volgende punten op u van toepassing is:

- Huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepende ademhaling, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid (mogelijke klachten van ernstige allergische reacties).
- Nieuwe of veranderende ademhalingsproblemen zoals moeilijk of pijnlijk ademen, hoesten, snel ademen, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid, de hik (mogelijke klachten van een niet-besmettelijke pneumonitis of longontsteking).
- Meer dorst dan normaal en een droge mond, vaker plassen dan normaal, moeheid, meer zin in eten met gewichtsverlies, verwardheid, misselijkheid, overgeven, fruitige geur van de adem, moeite met ademen, droge of blozende huid, wat klachten kunnen zijn van te veel suiker in uw bloed (hyperglykemie) en de complicaties hiervan.
- Huiduitslag, rood worden van de huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, schilferende huid, soms met koorts (mogelijke klachten van een van de volgende huidziekten: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme (EM), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) of toxische epidermale necrolyse (TEN)).
- Ernstige diarree of ernstige buikpijn of stoelgang met slijm of bloed, wat klachten kunnen zijn van een ontsteking van uw darmen (colitis).

Mogelijk moet uw arts deze klachten behandelen, uw behandeling tijdelijk stoppen, uw dosis verlagen of uw behandeling met Vioice voor altijd stoppen (zie “Hoe neemt u dit middel in” in rubriek 3).

Zorg dat u uw bloedsuiker regelmatig controleert voordat u met de behandeling met Vioice start, tijdens de behandeling en nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Uw arts zal u adviseren hoe, wanneer en waar u bloedonderzoeken moet laten doen vóórdat u start met Vioice en tijdens de behandeling. Dit is om de hoeveelheid suiker in uw bloed in de gaten te houden. Op basis van de resultaten kan uw arts een geneesmiddel voorschrijven om de bloedsuiker te verlagen, besluiten uw behandeling met Vioice tijdelijk te stoppen of uw dosis Vioice te verlagen, of de behandeling met Vioice helemaal te stoppen.
- Behandeling met Vioice mag alleen worden gestart als uw bloedsuikerspiegel geschikt is, omdat Vioice de bloedsuiker kan verhogen (hyperglykemie), wat ernstig kan zijn en een behandeling nodig is.
- Als u vóór de start van de behandeling met Vioice bepaalde ziekten heeft, zoals een hoge bloedsuikerspiegel, diabetes, obesitas, of ouder bent dan 75 jaar, moet uw bloedsuikerspiegel tijdens de eerste weken van de behandeling met Vioice vaker gecontroleerd worden. Daarna moet u uw bloed minstens één keer in de maand controleren; hoe vaak precies hangt af van uw bloedsuiker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vioice mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar. De langetermijneffecten van Vioice op groei en ontwikkeling bij kinderen vanaf 2 jaar en jongeren zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vioice nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat hierbij vooral om:

- ciclosporine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om uw immuunsysteem te beïnvloeden
- rifampicine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose en enkele andere ernstige infecties
- carbamazepine en fenytoïne, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen of convulsies
- Sint-Janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen

Twijfelt u of uw geneesmiddel bij een van de hierboven genoemde geneesmiddelen hoort? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap

Vioice mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn. Vioice kan slecht zijn voor de baby in uw buik. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts controleren of u zwanger bent. Daarom moet u misschien een zwangerschapstest doen. Pas dan mag u beginnen met de behandeling met Vioice.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Vioice in de moedermelk terechtkomt. Daarom mag u geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis.

Anticonceptieadvies voor vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Vioice. Het is niet bekend in hoever Vioice de werkzaamheid van voorbehoedsmiddelen waar hormonen in zitten vermindert. Als u hormonale anticonceptiva gebruikt, moet u daarnaast ook een barrièremethode gebruiken. Vraag uw arts naar geschikte methoden. Vertel het direct aan uw arts als u denkt dat u misschien zwanger bent geworden nadat u bent begonnen met de behandeling met Vioice.

Anticonceptieadvies voor mannen

Tijdens de behandeling, en ook nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Vioice, moeten mannelijke patiënten een condoom gebruiken als ze seks hebben met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden. Als de partner van een mannelijke patiënt denkt dat ze in die periode misschien zwanger is geworden, moet ze dat direct aan een arts vertellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij behandeling met Vioice kunt u last krijgen van moeheid of wazig zien. U moet daarom voorzichtig zijn bij het rijden of het gebruik van machines tijdens uw behandeling met Vioice.

Vioice bevat natrium

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

Voor volwassenen is de gebruikelijke startdosering Vioice 250 mg één keer per dag. Voor jongeren en kinderen (van 2 jaar en ouder) is de gebruikelijke startdosering 50 mg één keer per dag. Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis voor u is.

Afhankelijk van de voorgeschreven dosis, moet u het volgende aantal tabletten innemen:

- 50 mg: 1 tablet van 50 mg
- 125 mg: 1 tablet van 125 mg
- 250 mg: 1 tablet van 200 mg en 1 tablet van 50 mg

Afhankelijk van hoe uw lichaam reageert op de behandeling met Vioice, kan uw arts beslissen om uw Vioice-dosis aan te passen (zie rubriek 2). Het is heel belangrijk dat u de instructies van uw arts opvolgt. Als u last krijgt van bepaalde bijwerkingen, kan uw arts u vragen een lagere dosis in te nemen, de behandeling een tijdje te onderbreken of helemaal met de behandeling te stoppen.

Wanneer moet u dit middel innemen?

De Vioice-tabletten worden geleverd in doosjes met blisterkaarten. Op elke blisterkaart staat welke tablet(ten) u moet innemen op elke dag van de week. Volg de instructies op de blisterkaart.

Neem Vioice een keer per dag, direct na het eten. Als u Vioice elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt, onthoudt u beter wanneer u het geneesmiddel moet innemen.

Hoe neemt u dit middel in?

De Vioice-tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt: ze mogen niet worden stukgekauwd of gebroken voordat ze worden doorgeslikt. U moet geen tablet innemen die gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd is omdat u dan misschien niet de volledige dosis inneemt. Als u geen tabletten kunt slikken, kunt u Vioice als volgt innemen als een suspensie (dit betekent gemengd met water):

- Doe de Vioice-tablet(ten) in een beker met 50 tot 150 ml water en laat dit ongeveer 5 minuten staan voordat u de tablet(ten) plet. **Gebruik alleen water.**
- Plet de tablet(ten) met een lepel en roer om op te lossen. De suspensie zal troebel zijn en het is mogelijk dat u stukjes tablet ziet.
- **Slik de suspensie meteen door.**
- Voeg ongeveer 20 tot 50 ml water toe aan dezelfde beker en roer met dezelfde lepel. Slik vervolgens de volledige inhoud van het kopje door om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis binnenkrijgt. Herhaal deze stap als dat nodig is.
- Gooi Vioice-suspensie weg als u deze niet binnen 60 minuten na bereiding heeft ingenomen.

Toediening van Vioice via een voedingssonde

Voor patiënten die Vioice niet kunnen slikken als tablet of als suspensie, kan Vioice via een voedingssonde worden toegediend. Het type sonde wordt bepaald door de arts. De tabletten moeten als suspensie (dat wil zeggen gemengd met water) worden bereid, zoals hieronder beschreven:

- Doe de Vioice tablet(ten) in een beker met ongeveer 40 ml water en laat dit ongeveer 5 minuten staan voordat u de tablet(ten) plet. **Gebruik alleen water.**
- Plet de tablet(ten) met een lepel en roer om op te lossen. De suspensie zal troebel zijn en het is mogelijk dat u stukjes tablet ziet.
- Trek de suspensie direct na bereiding uit de beker met een spuit en dien deze toe via de voedingssonde.
- Voeg ongeveer 40 ml water toe aan dezelfde beker en roer met dezelfde lepel. Zuig vervolgens de volledige inhoud van het kopje op met dezelfde spuit en dien dit toe via de voedingssonde. Herhaal deze stap als er nog stukjes tablet in de spuit of in het kopje zitten.
- Gooi Vioice-suspensie weg als deze niet binnen 60 minuten na bereiding is toegediend.

Hoe lang moet u dit middel innemen?

Blijf Vioice innemen zolang als uw arts dat zegt.

Dit is een behandeling die maanden tot jaren kan duren. Uw arts zal regelmatig uw gezondheid checken om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft.

Als u vragen heeft over hoelang u Vioice moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Mensen die te veel Vioice-tabletten innamen, kregen te maken met bijwerkingen die bekende bijwerkingen van alpelisib zijn, zoals hoge bloedsuiker, misselijkheid, moeheid en huiduitslag. Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, of als iemand anders per ongeluk uw medicatie heeft ingenomen, neem dan meteen contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Het kan zijn dat dan medische behandeling nodig is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om een Vioice-dosis in te nemen, kunt u deze dosis nog steeds innemen, meteen na wat eten, maar wel binnen 9 uur na het tijdstip waarop u de dosis eigenlijk had moeten innemen. Als u pas meer dan 9 uur daarna erachter komt dat u een dosis bent vergeten, moet u de dosis voor die dag overslaan. Neem de volgende dag uw dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u moet overgeven na een dosis Vioice

Als u moet overgeven nadat u de Vioice-tablet(ten) heeft ingenomen, neem dan geen tabletten meer in tot uw volgende geplande dosis.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Vioice kan uw ziekte erger worden. Stop alleen met het innemen van Vioice als uw arts tegen u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Als u een ernstige bijwerking krijgt, **stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en neem meteen contact op met uw arts.**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Een hoge hoeveelheid suiker in het bloed, ook wel hyperglykemie genoemd. Mogelijke klachten zijn: erg veel dorst hebben, vaker plassen dan normaal of meer plassen dan normaal, meer zin in eten met gewichtsverlies

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Ernstige allergische reacties. Mogelijke klachten zijn: huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepende ademhaling, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht en/of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Diarree
- Overgeven
- Wondjes of zweertjes in de mond met tandvleesontsteking (stomatitis)
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Huiduitslag
- Huidontsteking met huiduitslag (dermatitis)
- Droge huid
- Haarverlies of dunner worden van haar (alopecia)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Uitdroging
- Acne
- Jeuk (pruritus)
- Mucosale droogheid (droge slijmvliezen)

Tijdens de behandeling met Vijoice kunnen de resultaten van sommige bloedonderzoeken afwijken, zoals:

Zeer vaak:

- Lage hoeveelheid fosfor- of calcium in het bloed (verlaagd fosfor, verlaagd calcium)
- Hoge hoeveelheid creatinine of suiker in het bloed (verhoogd creatinine, verhoogd glucose)
- Hoge hoeveelheid geglycosyleerde hemoglobine in het bloed (dit is een stof die laat zien hoeveel suiker er in het bloed zat over de afgelopen 8 tot 12 weken)
- Hoge hoeveelheid van het lipase-enzym in het bloed (lipase verhoogd)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterkaart na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking is beschadigd of als het lijkt of er iemand aan de verpakking heeft gezeten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is alpelisib.
- In elke Vioice filmomhulde tablet van 50 mg zit 50 mg alpelisib.
- In elke Vioice filmomhulde tablet van 125 mg zit 125 mg alpelisib.
- In elke Vioice filmomhulde tablet van 200 mg zit 200 mg alpelisib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: microkristallijne cellulose (E460), mannitol (E241), natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2 “Vioice bevat natrium”), hypromellose (E464), magnesiumstearaat (E470b).
 - Omhulling: hypromellose (E464), ijzeroxide rood (alleen van toepassing op de sterktes van 50 mg en 200 mg) en geel (E172), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b).

Hoe ziet Vioice eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vioice 50 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ronde tabletten met de inscriptie, “C7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde. De diameter is ongeveer: 7 mm.

Vioice 125 mg filmomhulde tabletten zijn donkergele, ovale tabletten met de inscriptie “Y7” aan de ene zijde en on “NVR” aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 13 mm x 6 mm.

Vioice 200 mg filmomhulde tabletten zijn bleekgele, ovale tabletten met de inscriptie “CL7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 16 mm x 7 mm.

Vioice wordt geleverd als filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen. Vioice is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 50 mg (voor patiënten met een dagelijkse dosis van 50 mg)
- Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 28 filmomhulde tabletten.

- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 125 mg (voor patiënten met een dagelijkse dosis van 125 mg)
 - Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 28 filmomhulde tabletten.
- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 50 mg en 200 mg (voor patiënten met een dagelijkse dosis van 250 mg)
 - Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 56 filmomhulde tabletten (28 tabletten van 50 mg en 28 tabletten van 200 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.
Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vijoice 50 mg granulaat in sachet alpelisib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vijoice en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vijoice en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vijoice

Vijoice bevat de werkzame stof alpelisib die hoort bij een groep geneesmiddelen die fosfatidylinositol-3-kinaseremmers (PI3K-remmers) worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vijoice wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 2 jaar met een ernstige of levensbedreigende aandoening die PIK3CA-gerelateerd overgroeispectrum (PROS) wordt genoemd. PROS omvat veel verschillende zeldzame aandoeningen die zorgen voor een oncontroleerbare overmatige groei van delen van het lichaam. Dit komt door bepaalde veranderingen (mutaties) in een gen dat PIK3CA heet.

Dit gen leidt tot de aanmaak van een eiwit dat de lichaamscellen aanzet tot groei en vermenigvuldiging. Veranderingen in het gen zorgen ervoor dat dit eiwit onregelmatig werkt en daardoor de cellen op een abnormale manier laten groeien en vermenigvuldigen.

Hoe werkt dit middel?

Vijoice blokkeert de effecten van enzymen (eiwitten) die fosfatidylinositol-3-kinasen (PI3K) heten. Deze enzymen helpen abnormale cellen om te groeien en nieuwe abnormale cellen aan te maken. Door de werking van deze enzymen te blokkeren, kan Vijoice ongecontroleerde groei en verspreiding van de abnormale cellen verminderen en helpen overgroei van weefsel en de tekenen en symptomen van de ziekte bij patiënten te verminderen.

Als u vragen heeft over hoe Vijoice werkt, of waarom u dit geneesmiddel heeft gekregen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw arts heel goed op. Die kunnen anders zijn dan de algemene informatie in deze bijsluiter. Twijfelt u ergens over? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor alpelisib of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- als u ooit een ernstige allergische reactie heeft gehad, waaronder
 - o Stevens-Johnson-syndroom (SJS, een zeer ernstige reactie met griepachtige klachten en pijnlijke uitslag op de huid, mond, ogen en geslachtsdelen);
 - o erythema multiforme (EM, een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt. Deze kunnen eruit zien als een schietschijf of “bullseye” met een donkerrood midden en lichtere rode ringen eromheen);
 - o geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom, een huidreactie in combinatie met koorts, zwelling van het gezicht, vergrote lymfeklieren en schade aan nieren of lever), of
 - o toxische epidermale necrolyse heeft gehad (TEN; een ernstige huidreactie; mogelijke symptomen zijn rode huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, schilferende huid, koorts, huiduitslag).
- als u te veel suiker in uw bloed (of diabetes) heeft of ooit heeft gehad (of klachten heeft van te veel suiker in uw bloed, zoals extreem veel dorst en een droge mond, vaker moeten plassen dan normaal, meer plassen dan normaal, moeheid, misselijkheid, meer zin in eten met gewichtsverlies).

Neem meteen contact op met uw arts of apotheker als tijdens uw behandeling met Vioice een van de volgende punten op u van toepassing is:

- Huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepende ademhaling, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid (mogelijke klachten van ernstige allergische reacties).
- Nieuwe of veranderende ademhalingsproblemen zoals moeilijk of pijnlijk ademen, hoesten, snel ademen, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid, de hik (mogelijke klachten van een niet-besmettelijke pneumonitis of longontsteking).
- Meer dorst dan normaal en een droge mond, vaker plassen dan normaal, moeheid, meer zin in eten met gewichtsverlies, verwardheid, misselijkheid, overgeven, fruitige geur van de adem, moeite met ademen, droge of blozende huid, wat klachten kunnen zijn van te veel suiker in uw bloed (hyperglykemie) en de complicaties hiervan.
- Huiduitslag, rood worden van de huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, schilferende huid, soms met koorts (mogelijke klachten van een van de volgende huidziekten: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme (EM), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) of toxische epidermale necrolyse (TEN))
- Ernstige diarree of ernstige buikpijn of stoelgang met slijm of bloed, wat klachten kunnen zijn van een ontsteking van uw darmen (colitis).

Mogelijk moet uw arts deze klachten behandelen, uw behandeling tijdelijk stoppen, uw dosis verlagen of uw behandeling met Vioice voor altijd stoppen (zie “Hoe neemt u dit middel in” in rubriek 3).

Zorg dat u uw bloedsuiker regelmatig controleert voordat u met de behandeling met Vioice start, tijdens de behandeling en nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Uw arts zal u adviseren hoe, wanneer en waar u bloedonderzoeken moet laten doen vóórdat u start met Vioice en tijdens de behandeling. Dit is om de hoeveelheid suiker in uw bloed in de gaten te houden. Op basis van de resultaten kan uw arts een geneesmiddel voorschrijven om de bloedsuiker te verlagen, besluiten uw behandeling met Vioice tijdelijk te stoppen of uw dosis Vioice te verlagen, of de behandeling met Vioice helemaal te stoppen
- Behandeling met Vioice mag alleen worden gestart als uw bloedsuikerspiegel geschikt is, omdat Vioice de bloedsuiker kan verhogen (hyperglykemie), wat ernstig kan zijn en een behandeling nodig is.
- Als u vóór de start van de behandeling met Vioice bepaalde ziekten heeft, zoals een hoge bloedsuikerspiegel, diabetes, obesitas, of ouder bent dan 75 jaar, moet uw bloedsuikerspiegel tijdens de eerste weken van de behandeling met Vioice vaker gecontroleerd worden. Daarna moet u uw bloed minstens één keer in de maand controleren; hoe vaak precies hangt af van uw bloedsuiker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Vioice mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar. De langetermijneffecten van Vioice op groei en ontwikkeling bij kinderen vanaf 2 jaar en jongeren zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vioice nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat hierbij vooral om:

- ciclosporine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om uw immuunsysteem te beïnvloeden
- rifampicine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose en enkele andere ernstige infecties
- carbamazepine en fenytoïne, geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen of convulsies
- Sint-Janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen

Twijfelt u of uw geneesmiddel bij een van de hierboven genoemde geneesmiddelen hoort? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap

Vioice mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn. Vioice kan slecht zijn voor de baby in uw buik. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts controleren of u zwanger bent. Daarom moet u misschien een zwangerschapstest doen. Pas dan mag u beginnen met de behandeling met Vioice.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Vioice in de moedermelk terechtkomt. Daarom mag u geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis.

Anticonceptieadvies voor vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Vioice. Het is niet bekend in hoever Vioice de werkzaamheid van voorbehoedsmiddelen waar hormonen in zitten vermindert. Als u hormonale anticonceptiva gebruikt, moet u daarnaast ook een barrièremethode gebruiken. Vraag uw arts naar geschikte methoden. Vertel het direct aan uw arts als u denkt dat u misschien zwanger bent geworden nadat u bent begonnen met de behandeling met Vioice.

Anticonceptieadvies voor mannen

Tijdens de behandeling, en ook nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Vioice, moeten mannelijke patiënten een condoom gebruiken als ze seks hebben met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden. Als de partner van een mannelijke patiënt denkt dat ze in die periode misschien zwanger is geworden, moet ze dat direct aan een arts vertellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij behandeling met Vioice kunt u last krijgen van moeheid of wazig zien. U moet daarom voorzichtig zijn bij het rijden of het gebruik van machines tijdens uw behandeling met Vioice.

Vioice bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

Voor volwassenen is de gebruikelijke startdosering Vioice 250 mg één keer per dag. Voor jongeren en kinderen (van 2 jaar en ouder) is de gebruikelijke startdosering 50 mg één keer per dag. Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis voor u is.

Neem voor een voorgeschreven dosis van 50 mg één sachet met 50 mg granulaat.

Afhankelijk van hoe uw lichaam reageert op de behandeling met Vioice, kan uw arts beslissen om uw Vioice-dosis aan te passen (zie rubriek 2). Het is heel belangrijk dat u de instructies van uw arts opvolgt. Als u last krijgt van bepaalde bijwerkingen, kan uw arts u vragen de behandeling een tijdje te onderbreken of helemaal met de behandeling te stoppen.

Wanneer moet u dit middel innemen?

Neem Vioice een keer per dag, direct na het eten. Als u Vioice elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt, onthoudt u beter wanneer u het geneesmiddel moet innemen.

Hoe neemt u dit middel in?

Elk sachet is slechts voor eenmalig gebruik. Gebruik het sachet niet als de verzegeling is verbroken.

Neem Vioice granulaat als volgt in:

- Houd het sachet met granulaat vast met de knijplijn bovenaan.
- Schud het sachet voorzichtig om ervoor te zorgen dat het Vioice-granulaat zich in het onderste deel van het sachet bevindt.
- Open het sachet met een schaar langs de knijplijn.
- Haal het granulaat op één van de volgende manieren uit het sachet:
 - o Strooi de inhoud van één sachet direct op uw tong. Tik indien nodig tegen de zijkant en bovenkant van het sachet om ervoor te zorgen dat het volledig leeg is. Slik door met ongeveer 50 tot 150 ml water. Als er granulaat in uw mond achterblijft, spoel dan uw mond met extra water en slik door om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis binnenkrijgt.
 - of**
 - o Strooi de inhoud van één sachet in een beker. Tik indien nodig tegen de zijkant en bovenkant van het sachet om ervoor te zorgen dat het volledig leeg is. Voeg 5 tot 15 ml van een drankje (alleen water, melk of appelsap) of zacht voedsel (alleen appelmoes of yoghurt) toe en neem het mengsel direct in. Spoel de beker na met ongeveer 10 tot 40 ml van hetzelfde drankje of zachte voedsel. Neem het mengsel direct in en zorg ervoor dat u

de volledige dosis binnenkrijgt. Herhaal deze stap totdat er geen mengsel meer in de beker zit.

- Gooi Vioice-granulaat dat gemengd is met water, melk, appelsap, appelmoes of yoghurt weg als u het niet binnen 2 uur na bereiding heeft ingenomen.

Toediening van Vioice via een voedingssonde

Voor patiënten die Vioice-granulaat niet rechtstreeks of als mengsel kunnen slikken, kan Vioice via een voedingssonde worden toegediend. Het type sonde wordt bepaald door de arts. Het granulaat moet als volgt worden bereid:

- Strooi de inhoud van één sachet in een beker. Tik indien nodig tegen de zijkant en bovenkant van het sachet om ervoor te zorgen dat het volledig leeg is.
- Voeg 20 ml water toe aan dezelfde beker en roer met een lepel. Zuig vervolgens de volledige inhoud van de beker in een spuit en dien dit toe via de voedingssonde. Herhaal deze stap totdat er geen mengsel meer in de beker of in de spuit zit.
- Gooi Vioice-mengsel weg als deze niet binnen 60 minuten na bereiding is toegediend.

Hoe lang moet u dit middel innemen?

Blijf Vioice innemen zolang als uw arts dat zegt.

Dit is een behandeling die maanden tot jaren kan duren. Uw arts zal regelmatig uw gezondheid checken om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft.

Als u vragen heeft over hoelang u Vioice moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Mensen die te veel Vioice-granulaat innamen, hebben effecten ervaren die bekende bijwerkingen van alpelisib zijn, zoals hoge bloedsuiker, misselijkheid, moeheid en huiduitslag. Als u per ongeluk te veel granulaat heeft ingenomen, of als iemand anders per ongeluk uw medicatie heeft ingenomen, neem dan meteen contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Het kan zijn dat dan medische behandeling nodig is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om een Vioice-dosis in te nemen, kunt u deze dosis nog steeds innemen, meteen na wat eten, maar wel binnen 9 uur na het tijdstip waarop u de dosis eigenlijk had moeten innemen. Als u pas meer dan 9 uur daarna erachter komt dat u een dosis bent vergeten, moet u de dosis voor die dag overslaan. Neem de volgende dag uw dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u moet overgeven na een dosis Vioice

Als u moet overgeven nadat u de Vioice-granulaat heeft ingenomen, neem dan geen granulaat meer in tot uw volgende geplande dosis.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Vioice kan uw ziekte erger worden. Stop alleen met het innemen van Vioice als uw arts tegen u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Als u een ernstige bijwerking krijgt, **stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en neem meteen contact op met uw arts.**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Een hoge hoeveelheid suiker in het bloed, ook wel hyperglykemie genoemd. Mogelijke klachten zijn: erg veel dorst hebben, vaker plassen dan normaal of meer plassen dan normaal, meer zin in eten met gewichtsverlies

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Ernstige allergische reacties. Mogelijke klachten zijn: huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepende ademhaling, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht en/of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Diarree
- Overgeven
- Wondjes of zweertjes in de mond met tandvleesontsteking (stomatitis)
- Misselijkheid
- Buikpijn
- Huiduitslag
- Huidontsteking met huiduitslag (dermatitis)
- Droge huid
- Haarverlies of dunner worden van haar (alopecia)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Uitdroging
- Acne
- Jeuk (pruritus)
- Mucosale droogheid (droge slijmvliezen)

Tijdens de behandeling met Vijoice kunnen de resultaten van sommige bloedonderzoeken afwijken, zoals:

Zeer vaak:

- Lage hoeveelheid fosfor- of calcium in het bloed (verlaagd fosfor, verlaagd calcium)
- Hoge hoeveelheid creatinine- of suiker in het bloed (verhoogd creatinine, verhoogd glucose)
- Hoge hoeveelheid geglycosyleerde hemoglobine in het bloed (dit is een stof die laat zien hoeveel suiker er in het bloed zat over de afgelopen 8 tot 12 weken)
- Hoge hoeveelheid van het lipase-enzym in het bloed (lipase verhoogd)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het sachet na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in het originele sachet ter bescherming tegen licht.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking is beschadigd of als het lijkt of er iemand aan de verpakking heeft gezeten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is alpelisib.
- Elke sachet van Vijoice 50 mg granulaat bevat 50 mg alpelisib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Microkristallijne cellulose (E460), mannitol (E241), natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2 “Vijoice bevat natrium”), hypromellose (E464), magnesiumstearaat (E470b)

Hoe ziet Vijoice eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vijoice 50 mg granulaat in sachet is een wit tot bijna wit, vloeïend mengsel van poeder en granulaat in een sachet.

Elke verpakking bevat 28 sachets (voorraad voor 28 dagen voor patiënten met een dagdosis van 50 mg).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

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

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.