

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter
Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter
Vijoice 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg alpelisib.

Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg alpelisib.

Vijoice 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegul, rund, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med “C7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig diameter: 7 mm.

Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkegul, oval, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med “Y7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg filmdrasjerte tabletter

Svakt gul, oval, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med “CL7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 16 mm x 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vijoice er indisert til behandling av voksne og barn fra 2 år og eldre med alvorlig eller livstruende PIK3CA-relatert overvektspektrum (PROS) som krever systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vioice bør initieres av lege med erfaring i behandling av PROS.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen til voksne pasienter er 250 mg én gang daglig. Basert på behandlende leges vurdering bør behandlingen avbrytes ved sykdomsprogresjon, forverring av PROS-relaterte symptomer eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Pediatrisk populasjon (fra 2 til < 18 år)

Den anbefalte startdosen til pediatriske pasienter er 50 mg én gang daglig. Basert på behandlende leges vurdering bør behandlingen avbrytes ved sykdomsprogresjon, forverring av PROS-relaterte symptomer eller akseptabel toksisitet oppstår.

Hos pediatriske pasienter ≥ 6 år bør det etter 24-ukers behandling med en daglig dose på 50 mg vurderes å øke dosen til 125 mg én gang daglig for responsoptimalisering (klinisk/radiologisk). Når en pediatrisk pasient fyller 18 år, bør en gradvis doseøkning opp til 250 mg vurderes. Anbefalte doseøkninger basert på aldersgrupper er listet opp i tabell 1.

Tabell 1 Anbefalt dosenivå i den pediatriske populasjonen (fra 2 til < 18 år)

Pasientalder (år)	Startdose	Doseøkning
2 til < 6	50 mg én gang daglig	Ikke relevant
6 til < 18	50 mg én gang daglig	125 mg én gang daglig

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, kan den tas umiddelbart etter mat innen 9 timer etter vanlig tid for administrering. Etter mer enn 9 timer skal den glemte dosen utelates den dagen. Neste dag skal dosen tas til vanlig tid.

Oppkast

Hvis pasienten kaster opp etter å ha tatt dosen, skal pasienten ikke ta en ekstra dose samme dag og skal fortsette doseringsplanen til vanlig tid neste dag.

Dosejustering

Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig doseavbrudd, dosereduksjon og/eller seponering av behandlingen med Vioice.

Anbefalte dosereduksjoner av Vioice ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter er listet opp i tabell 2.

Tabell 2 Anbefalinger for dosereduksjon av Vioice ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter

Tiltak	Vioice-dose før dosereduksjon	Redusert Vioice-dose
Voksne pasienter		
Første dosereduksjon	250 mg én gang daglig	125 mg én gang daglig
Andre dosereduksjon	125 mg én gang daglig	50 mg én gang daglig
Pediatriske pasienter		
Dosereduksjon	125 mg én gang daglig	50 mg én gang daglig
	50 mg én gang daglig	Ikke relevant

Vioice bør seponeres hos voksne eller pediatriske pasienter som ikke tolererer en daglig dose på 50 mg.

Tabellene 3-6 oppsummerer anbefalingene for doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice ved håndtering av spesifikke bivirkninger. Den kliniske vurderingen til behandlende lege, inkludert bekreftelse av laboratorieverdier hvis det anses nødvendig, skal veilede håndteringen av hver enkelt pasient basert på den individuelle nytte-/risikovurderingen.

Hyperglykemi

Konsultasjon med helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi bør alltid vurderes, og anbefales for pasienter som er prediabetiske eller som har fastende glukose (FG) > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), kroppsmasseindeks (BMI) $\geq$ 30 eller alder $\geq$ 75 år.

Konsultasjon med en diabetesspesialist eller helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi, bør alltid gjennomføres for pasienter med diabetes.

Tabell 3 Dosejustering og håndtering ved hyperglykemi

Fastende glukose (FG)-verdier ¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Dosejustering og -håndtering bør kun baseres på FG-verdier (plasma/blod).	
Grad 1 > ULN*-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² . Voksne pasienter: - Hvis ikke FG reduseres til $\leq$ 8,9 mmol/l ($\leq$ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet oral antidiabetisk behandling^{2,3}, reduser dosen av Vioice med 1 dosenivå og følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdien. Pediatriske pasienter: - Hvis ikke FG reduseres til $\leq$ 8,9 mmol/l ($\leq$ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet oral antidiabetisk behandling^{2,3}, avbryt behandling med Vioice inntil bedring til grad $\leq$ 1, fortsett deretter behandling med Vioice 50 mg, og følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdien.

Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Avbryt behandlingen med Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling² og vurder ytterligere antidiabetiske legemidler som insulin³ i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører, som klinisk indisert. Administrer intravenøs hydrering og vurder egnet behandling (f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser). Voksne pasienter: • Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. • Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, anbefales det å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi. • Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet antidiabetisk behandling^{2,3}, seponer behandlingen med Vioice permanent. Pediatrike pasienter: • Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, gjenoppta behandlingen med Vioice ved 50 mg. • Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, anbefales det å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi for å avgjøre om behandling med Vioice bør fortsette eller seponeres permanent. • Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet antidiabetisk behandling^{2,3}, seponer behandlingen med Vioice permanent. • Hvis hyperglykemi vender tilbake ved grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vioice.
Grad 4 > 27,8 mmol/l (> 500 mg/dl)	Avbryt behandlingen med Vioice. Initier eller intensiver egnet antidiabetisk behandling^{2,3} (administrer væske intravenøst og vurder egnet behandling [f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser]), gjenta kontroll av FG innen 24 timer og som klinisk indisert. • Hvis FG reduseres til $\leq 27,8$ mmol/l (≤ 500 mg/dl), følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdier av grad 3. • Hvis FG bekreftes som $> 27,8$ mmol/l (> 500 mg/dl), seponer behandlingen med Vioice permanent.
*ULN: Øvre normalområde ¹ Fastende glukose (FG)-verdier gjenspeiler alvorlighetsgraden av hyperglykemi i henhold til CTCAE versjon 4.03. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events. ² Egnede antidiabetika, slik som metformin hos pasienter ≥ 10 år, SGLT2-inhibitorer eller legemidler som øker insulinfølsomheten (f.eks. tiazolidindioner eller dipeptidyl peptidase-4-inhibitorer) hos voksne pasienter, skal initieres og anbefalinger for dosering og dosejustering, som er inkludert i den respektive preparatomtalen, skal gjennomgås sammen med lokale retningslinjer for diabetesbehandling. ³ Som anbefalt i compassionate use-programmet kan insulin brukes i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører. Siden alpelisib har kort halveringstid og glukosenivået forventes å normaliseres når behandling med Vioice avbrytes, kan dette imidlertid være unødvendig i de fleste tilfellene av alpelisibindusert hyperglykemi.	

Utslett

Det kan vurderes om antihistaminer bør gis oralt som profylakse ved oppstart av behandlingen med Vioice. Antihistaminer anbefales til symptomhåndtering ved utslett.

Ved første tegn på utslett bør behandling med topikal kortikosteroid startes, og systemiske kortikosteroider bør vurderes ved moderat til alvorlig utslett. Basert på hvor alvorlig utslettet er, kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice som beskrevet i tabell 4. Hvis diagnosen fastslås å være en alvorlig kutan bivirkning (SCAR), bør behandling med Vioice seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Tabell 4 Dosejustering og håndtering av utslett

Grad¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter²
Alle grader	Konsultasjon med dermatolog bør alltid vurderes.
Grad 1 (< 10 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier topikal kortikosteroidbehandling. Vurder å legge til oral antihistaminbehandling for symptomhåndtering. Dersom aktivt utslett ikke bedres innen 28 dager med egnet behandling, legg til lavdose systemisk kortikosteroid.
Grad 2 (10-30 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver topikal kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Vurder lavdose systemisk kortikosteroidbehandling. Dersom utslettet bedres til grad ≤ 1 innen 10 dager, kan systemisk kortikosteroid seponeres.
Grad 3 (f.eks. alvorlig utslett som ikke responderer på medisinsk behandling) (> 30 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Avbryt behandling med Vioice og initier eller intensiver topikal/systemisk kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Voksne pasienter: - Straks utslettet bedres til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter: - Straks utslettet bedres til grad ≤ 1, enten gjenoppta behandlingen med Vioice ved 50 mg sammen med oral antihistaminbehandling eller seponer behandlingen med Vioice permanent. - Seponer behandlingen med Vioice permanent hvis: - Behandlingen med antihistaminer var pågående ved tidspunktet for utbrudd av utslettet og dosen ikke kan økes - Utslettet vender tilbake ved grad ≥ 3
Grad 4 (f.eks. alvorlig bulløs, blæredannende eller eksfoliativ hudlidelse) (enhver % kroppsoverflate assosiert med utbredt superinfeksjon hvor behandling med antibiotika intravenøst er indisert, livstruende konsekvenser)	Seponer Vioice permanent.
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0.	
² Antihistaminer administrert før utslettsutbrudd kan senke forekomsten og alvorlighetsgraden av utslett.	

Diaré eller kolitt

Konsultasjon med lege med erfaring innen behandling av gastrointestinale tilstander bør vurderes for pediatriske pasienter.

Tabell 5 Dosejustering og håndtering av diaré eller kolitt

Grad¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert.
Grad 2	Avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandlingen med Vioice ved samme dosenivå. Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Voksne pasienter²: • Ved tilbakevendende grad ≥ 2, avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandling med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter²: • Ved tilbakevendende grad ≥ 2, avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandling med Vioice ved 50 mg.
Grad 3	Avbryt behandling med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Voksne pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta enten behandlingen med Vioice ved 50 mg eller seponer behandlingen med Vioice permanent. • Ved tilbakevendende grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vioice.
Grad 4	Seponer Vioice permanent ³ .
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0. ² Ved grad 2 og 3 kolitt, vurder tilleggsbehandling, som steroider. ³ Ved grad 3 og 4 diaré skal pasientene behandles i henhold til nasjonale retningslinjer, inkludert monitorering av elektrolytter, administrering av antiemetika og legemidler mot diaré og/eller væskeerstatning og elektrolytt tillegg, når klinisk indisert.	

Tabell 6 Dosejustering og håndtering av andre toksisiteter (unntatt hyperglykemi, utslett og diaré eller kolitt)

Grad ¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig for Vijoice. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert ^{2,3,4,5} .
Grad 3	Avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 . Voksne pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter^{4,5}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta enten behandlingen med Vijoice ved 50 mg eller seponer behandlingen med Vijoice permanent. • Hvis en bivirkning vender tilbake ved grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vijoice. • Vurder konsultasjon med en kvalifisert lege med spesifikk ekspertise innen området for den gjeldende bivirkningen.
Grad 4	Seponer Vijoice permanent.
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0 ² Ved grad 2 forhøyet total bilirubin hos voksne pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 . Hvis bedring nås på ≤ 14 dager, gjenoppta ved samme dosenivå. Hvis bedring nås på > 14 dager, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved neste lavere dosenivå. ³ Ved grad 2 og 3 pankreatitt hos voksne pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta ved neste lavere dosenivå. Bare én dosereduksjon er tillatt. Hvis toksisiteten kommer tilbake, seponer behandlingen med Vijoice permanent. ⁴ Ved grad 2 forhøyet total bilirubin hos pediatriske pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 . Hvis bedring nås på ≤ 14 dager, gjenoppta ved samme dosenivå. Hvis bedring nås på > 14 dager, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved 50 mg (hos pasienter som får doser på 125 mg eller 50 mg). ⁵ Ved grad 2 og 3 pankreatitt hos pediatriske pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandlingen med Vijoice ved 50 mg. Hvis toksisiteten kommer tilbake, seponer behandlingen med Vijoice permanent.	

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises hos denne populasjonen, siden ingen kliniske data er tilgjengelige.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en studie om nedsatt leverfunksjon hos voksne pasienter med normal eller nedsatt leverfunksjon, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne pasienter med kreft og voksne og pediatriske pasienter med PROS, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, da det ikke finnes erfaring med bruk av alpelisib i denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vijoice hos barn i alderen < 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Vijoice er til oral bruk. Det skal tas umiddelbart etter mat, til omtrent samme tid hver dag (se pkt. 5.2).

Tablettene skal svelges hele (de skal ikke tygges eller deles før de svelges) eller administreres som en oral suspensjon til pasienter som ikke klarer å svelge tabletter (se pkt. 6.6).

Vijoice-tabletter som er knuste, sprukket eller på annen måte skadet ved åpning av blisterbrettet, skal ikke inntas.

For pasienter som ikke klarer å svelge, kan Vijoice administreres ved hjelp av en ernæringssonde. De filmdrasjerte tablettene bør tilberedes som en suspensjon og administreres via en nasogastrisk sonde av silikon eller polyuretan på 5-12 Fr diameter, eller via en gastrisk sonde av silikon på 12-24 Fr diameter (se pkt. 6.6).

Alternative formuleringer

Vijoice er også tilgjengelig som 50 mg granulat i dosepose. Vijoice-granulat bør kun brukes til å oppnå dosering på 50 mg. Flere doseposer eller deler av en dosepose bør ikke brukes. Se preparatomtalen til Vijoice 50 mg granulat i dosepose.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem), manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, dyspné, rødme, utslett, feber eller takykardi, har forekommet hos pasienter behandlet med Vijoice (se pkt. 4.8). Vijoice skal seponeres permanent og ikke re-introdueres til pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Hensiktsmessig behandling skal startes opp umiddelbart.

Alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), har forekommet hos voksne pasienter behandlet med alpelisib mot kreft, og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vijoice.

Behandling skal ikke startes opp hos pasienter som tidligere har hatt alvorlige kutane bivirkninger.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på alvorlige kutane bivirkninger (f.eks. forutgående feber, influensalignende symptomer, slimhinneskader eller progressivt hudutslett). Hvis tegn eller symptomer på alvorlig kutan bivirkning forekommer, skal behandlingen med Vijoice avbrytes til årsaken til reaksjonen er fastslått. Det anbefales å konsultere en dermatolog.

Hvis en alvorlig kutan bivirkning diagnostiseres, skal Vijoice seponeres permanent. Vijoice skal ikke re-introdueres til pasienter som tidligere har opplevd tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger. Hvis en alvorlig kutan bivirkning ikke er fastslått, kan det være nødvendig med dosejusteringer, behandling med topikale eller systemiske kortikosteroider eller orale antihistaminer som beskrevet i tabell 4 (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Alvorlig hyperglykemi, i noen tilfeller assosiert med hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) har forekommet hos pasienter behandlet med Vioice (se pkt. 4.8). Dødelige tilfeller av ketoacidose har forekommet hos pasienter behandlet med alpelisib mot kreft.

Diabetisk og pre-diabetisk status ved baseline, BMI ≥ 30 ved baseline og alder ≥ 75 år ved baseline er funnet å være risikofaktorer for hyperglykemi hos pasienter som behandles med alpelisib mot kreft.

Siden hyperglykemi kan oppstå raskt etter at behandlingen startes opp, anbefales det at pasienten tar egenmålinger regelmessig, som klinisk indisert, de 4 første ukene og spesielt de 2 første ukene av behandlingen. En spesifikk plan for monitorering av fastende glukose er angitt i tabell 7.

Alle pasienter bør få råd om livsstilsendringer som kan redusere hyperglykemi (f.eks. kostholdsrestriksjoner og fysisk aktivitet).

Tabell 7 Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose (FG)

	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos alle pasienter som behandles med Vioice	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos pasienter med diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 eller alder ≥ 75 år som behandles med Vioice
Ved screening, før oppstart av behandling med Vioice	Mål fastende glukose, HbA1c, og optimaliser pasientens blodglukosenivå (se tabell 3).	
Etter oppstart av behandling med Vioice	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose minst én gang i uken de 2 første behandlingsukene, deretter minst én gang hver 4. uke og som klinisk indisert i henhold til instruksjoner fra helsepersonell ¹ .	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose oftere i minst 2 uker. Fortsett deretter å monitorere fastende glukose så ofte som nødvendig for å kontrollere hyperglykemi i henhold til instruksjoner fra helsepersonell ¹ .
	HbA1c bør måles hver 3. måned som klinisk indisert.	
Hvis hyperglykemi oppstår etter oppstart av behandling med Vioice	Monitorer fastende glukose jevnlig i henhold til lokale retningslinjer og minimum til fastende glukose reduseres til normalt nivå.	
	Under behandling med antidiabetika, fortsett monitorering av fastende glukose minst én gang i uken i 8 uker, etterfulgt av én gang hver 2. uke, samt monitorering av fastende glukose i henhold til instruksjoner fra helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi.	
¹ All glukosemonitorering bør foretas som vurdert av lege basert på klinisk indikasjon.		

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengde urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap).

Sikkerheten til Vioice hos pasienter med type 1- og ukontrollert type 2-diabetes har ikke blitt fastslått. Pasienter med diabetes mellitus i anamnesen, kan trenge intensivt diabetesbehandling og bør ha tett oppfølging.

Basert på alvorlighetsgraden til hyperglykemien kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice som beskrevet i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt, inkludert alvorlige tilfeller av pneumonitt/akutt interstitiell lungesykdom, har forekommet hos voksne pasienter behandlet med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vijoice. Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye eller forverrede respiratoriske symptomer. Hos pasienter som har nye eller forverrede respiratoriske symptomer eller ved mistanke om utvikling av pneumonitt, skal behandlingen med Vijoice avbrytes umiddelbart og pasienten undersøkes for pneumonitt. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske tegn og symptomer som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater ved radiologisk undersøkelse og der infeksiose, neoplastiske eller andre årsaker har blitt utelukket som følge av egnede undersøkelser. Vijoice skal seponeres permanent hos alle pasienter hvor pneumonitt er bekreftet.

Diaré eller kolitt

Alvorlig diaré og dets kliniske konsekvenser, som dehydrering og akutt nyreskade, samt kolitt har forekommet hos voksne pasienter under behandling med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter under behandling med Vijoice.

Pasienter bør overvåkes for diaré og andre symptomer på kolitt, som abdominalsmerter og slim eller blod i avføringen. Basert på alvorlighetsgrad av diaré eller kolitt, kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vijoice som beskrevet i tabell 5 (se pkt. 4.2).

Pasienter bør rådes til å starte opp behandling mot diaré, øke væskeinntaket og gi beskjed til legen hvis diaré eller andre symptomer på kolitt forekommer under behandling med Vijoice. Pasienter med kolitt kan ha behov for tilleggsbehandling, slik som enterisk virkende og/eller systemiske steroider.

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med alpelisib og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med alpelisib. Siden det foreløpig er ukjent om alpelisib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler også bruke en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling med alpelisib og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med alpelisib (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Langtidseffekter av Vijoice på vekst og utvikling hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år med PROS er ukjent.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involvert i hepatobiliær eksport og intestinal sekresjon av alpelisib. Hemming av BCRP i lever og tarm under eliminasjon kan derfor føre til økt systemisk eksponering for alpelisib. Forsiktighet og monitorering av toksisitet anbefales derfor ved samtidig behandling med hemmere av BCRP (f.eks. ciklosporin).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Syrereduserende legemidler

Samtidig administrering av H₂-reseptorantagonisten ranitidin med en enkelt oral dose på 300 mg alpelisib, anbefalt til kreftbehandling, førte til en liten reduksjon i biotilgjengeligheten til alpelisib og nedsatt total eksponering for alpelisib. Ved administrering med et måltid med lavt fett- og kaloriinnhold ble AUC_{inf} gjennomsnittlig redusert med 21 % og C_{maks} med 36 % med ranitidin. Gitt uten mat var effekten mer uttalt, med en 30 % nedgang i AUC_{inf} og en 51 % nedgang i C_{maks} gitt sammen med ranitidin, sammenlignet med fastende tilstand uten samtidig bruk av ranitidin. En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen signifikant effekt av samtidig bruk av syrenedsettende legemidler, inkludert protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister eller antacida på farmakokinetikken til alpelisib. Alpelisib kan dermed gis samtidig med syrereduserende midler, forutsatt at alpelisib tas rett etter mat (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Administrering av 600 mg rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) én gang daglig i 7 dager etterfulgt av samtidig administrering med én enkelt 300 mg oral dose alpelisib på dag 8, reduserte alpelisib C_{maks} med 38 % og AUC med 57 % hos friske voksne (N = 25). Samtidig administrering av rifampicin 600 mg én gang daglig i 15 dager med alpelisib 300 mg én gang daglig fra dag 8 til dag 15 reduserte steady state alpelisib C_{maks} med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administrering med en sterk CYP3A4-induktor reduserer AUC for alpelisib, noe som kan redusere effekten av alpelisib. Samtidig administrering av alpelisib med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås og valg av et annet samtidig legemiddel, uten eller med minimalt potensial for å indusere CYP3A4 skal vurderes.

Legemidler som kan få endret plasmakonsentrasjon av alpelisib

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering av alpelisib med CYP3A4-substrater (f.eks. everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid), CYP2C9-substrater (f.eks. warfarin), CYP2C19-substrater (f.eks. omeprazol). Ingen relevante endringer i eksponeringen for CYP2B6-substrat (f.eks. bupropion) ble observert ved samtidig administrering av alpelisib, men som følge av begrensede data bør resultatene tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

En legemiddelinteraksjonsstudie med samtidig administrering av alpelisib og everolimus, et sensitivt CYP3A4-substrat, bekreftet at det ikke er noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner (nedgang i AUC på 11,2 %) mellom alpelisib og CYP3A4-substrater. Det ble ikke observert noen endringer i eksponering for everolimus med alpelisibdoser i området fra 250 til 300 mg.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib hos friske frivillige økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

Substanser som er substrater for transportører

In vitro-evalueringer indikerte at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) har potensial til å hemme aktiviteten av OAT3-legemiddeltransportør og intestinal BCRP og P-gp. Alpelisib bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater for disse transportørene som viser en smal terapeutisk indeks siden alpelisib kan øke systemisk eksponeringen for disse substratene.

Hormonell prevensjon

Ingen kliniske studier har blitt utført for å vurdere legemiddelinteraksjonspotensialet mellom alpelisib og hormonelle prevensjonsmidler.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne friske frivillige og kreftpasienter (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 1 uke etter avsluttet behandling. Siden det foreløpig er ukjent om alpelisib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler også bruke en barrieremetode.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling med Vioice og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med Vioice.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av alpelisib hos gravide kvinner. Virkningsmekanismen til alpelisib antyder imidlertid en risiko for medfødt misdannelse. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Vioice skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med alpelisib nødvendig.

Det skal undersøkes om fertile kvinner er gravide før oppstart av behandlingen med Vioice.

Amming

Det er ukjent om alpelisib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er det ikke anbefalt at kvinner ammer under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Vioice.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data på alpelisibs effekt på fertilitet. Basert på toksisitets- og fertilitetsstudier ved gjentatt dosering hos dyr, kan alpelisib svekke fertiliteten til fertile menn og kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vioice har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og tåkesyn har forekommet hos pasienter behandlet med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vioice. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue eller tåkesyn under behandling.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos voksne pasienter fra de retrospektive journalgjennomgangsstudiene var hyperglykemi (27,8 %), diaré (27,8 %), hodepine (22,2 %), stomatitt (16,7 %), alopesi (16,7 %), dermatitt (16,7 %), tørr hud (16,7 %) og kvalme (11,1 %). Bivirkninger av grad 3-4 var redusert fosfat i blodet (11,1 %), dehydrering (5,6 %), økt kreatinin i blodet (5,6 %) og økt glukose (5,6 %). Alvorlige bivirkninger (alle grader) var dehydrering (5,6 %) og hyperglykemi (5,6 %). Bivirkningen alopesi (alle grader) medførte dosereduksjon (5,6 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd (alle grader) var oppkast (5,6 %), kvalme (5,6 %), slimhinnetørrehet (5,6 %) og hodepine (5,6 %).

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos pediatriske pasienter fra de retrospektive journalgjennomgangsstudiene var stomatitt (23,1 %) og diaré (12,8 %). Ingen bivirkninger av grad 3-4 ble rapportert. Alvorlige bivirkninger (alle grader) var oppkast (2,6 %) og dehydrering (2,6 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd (alle grader) var oppkast (2,6 %) og dehydrering (2,6 %).

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos pediatriske pasienter fra den kliniske fase II-intervensjonsstudien var abdominalsmerter (33,7 %), hodepine (30,3 %), diaré (28,1 %) og oppkast (24,7 %). Bivirkninger av grad 3-4 var økt lipase (3,4 %), redusert appetitt (1,1 %) og diaré (1,1 %). Alvorlige bivirkninger (alle grader) var diaré (1,1 %), hodepine (1,1 %) og utslett (1,1 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd forekom hos 9,0 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som krevde doseavbrudd var oppkast (2,2 %), utslett (2,2 %) og diaré (2,2 %). Bivirkninger (alle grader) som medførte permanent seponering var alopesi (2,2 %) og redusert appetitt (1,1 %).

Bivirkningstabell

Listen over bivirkninger er basert på data fra retrospektive journalgjennomgangsstudier hos 18 voksne og 39 pediatriske pasienter. Disse pasientene fikk behandling med alpelisib i et compassionate use-program med en startdose på 250 mg hos voksne pasienter og 50 mg hos pediatriske pasienter. Median eksponeringsvarighet var 42 måneder (område: 3,4 til 74,8 måneder). Listen over bivirkninger er også basert på data fra en klinisk fase II-intervensjonsstudie hos 89 pediatriske pasienter (inkludert 82 pasienter fra 6 til < 18 år og 7 pasienter fra 2 til < 6 år). Disse pasientene fikk behandling med alpelisib med en startdose på 50 mg i en median eksponeringsvarighet på omtrent 30 måneder. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens med den vanligste frekvensen først. Innenfor hver frekvensgruppe angis bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er følgende konvensjon brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 8 Observerte bivirkninger hos pasienter som fikk behandling med Vijoice

Bivirkninger	EPIK-P1 og EPIK-P3* samlet data fra retrospektiv periode		EPIK-P2 ¹	Høyest frekvenskategori på tvers av voksne og pediatriske pasienter
	Voksne pasienter N = 18	Pediatriske pasienter N = 39	Pediatriske pasienter N = 89	
	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	
Immunsystemet				
Overfølsomhet [#]	-	-	-	Vanlige
Stoffskifte og ernæring				
Hyperglykemi ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Svært vanlige
Dehydrering	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Vanlige
Nervesystemet				
Hodepine	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Svært vanlige

Mage-tarmkanalen				
Diaré	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Svært vanlige
Oppkast	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Svært vanlige
Stomatitt	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Svært vanlige
Kvalme	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Svært vanlige
Abdominalmerter	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Svært vanlige
Hud og subkutant vev				
Utslett ³	-	-	10 (11,2)	Svært vanlige
Dermatitt ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Svært vanlige
Tørr hud	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Svært vanlige
Alopesi	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Svært vanlige
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Vanlige
Kløe	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Vanlige
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Slimhinnetørrhet ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Vanlige
Undersøkelser⁷				
Redusert fosfat i blod	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Svært vanlige
Redusert kalsium i blod ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Svært vanlige
Økt kreatinin i blod	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Svært vanlige
Økt HbA1c ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Svært vanlige
Økt glukose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Svært vanlige
Økt lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Svært vanlige

Gradering i henhold til CTCAE Versjon 4.03.

¹ Data fra EPIK-P2 referer til behandlingsperioden med alpelisib som inkluderer pediatriske pasienter som mottok minst én dose med alpelisib, inkludert pasienter som byttet fra placebo til alpelisib etter den placebokontrollerte perioden på 16-uker.

² Hyperglykemi: Inkluderer hyperglykemi, økt glykosylert hemoglobin og økt glukose i blodet.

³ Utslett: Inkluderer utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst og papuløst utslett. Utslett ble rapportert hos 13,8 % av voksne pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg i EPIK-P2.

⁴ Dermatitt: Inkluderer dermatitt, legemiddelutslett og eksem.

⁵ Akne: Inkluderer akne og akneiform dermatitt.

⁶ Slimhinnetørrhet: Inkluderer tørr munn og vulvovaginal tørrhet.

⁷ Frekvens av laboratorieparametere gjenspeiler andelen pasienter som opplevde de mest avvikende laboratoriemålingene etter baseline.

⁸ Korrigerte kalsiumverdier ble benyttet for denne parameteren.

⁹ Ingen tilgjengelig gradering i henhold til CTCAE.

¹⁰ Forhøyet lipase ble rapportert hos 23,8 % av voksne pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg i EPIK-P2.

* I EPIK-P3 fortsatte 40 pasienter behandling med alpelisib i en prospektiv periode. Ytterligere sikkerhetsdata fra 3-årsanalysen av EPIK-P3 sin prospektive periode, med en ytterligere median eksponeringsvarighet på 39,1 måneder (område: 17-42 måneder), viste ingen ytterligere bivirkninger eller klinisk relevante laboratorieavvik.

Bivirkninger som ble rapportert utenfor den undersøkte sikkerhetspopulasjonen i EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Frekvenskategorier er estimert fra EPIK-P2-studien i henhold til SmPC Guideline 2009 section 4.8, *Adverse reactions from spontaneous reporting*.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Hos pasienter i de retrospektive journalgjennomgangsstudiene som opplevde minst ett tilfelle av diaré (10/57), var median tid til diaré av enhver grad 61,3 uker (område: 3,3 til 123,1 uker) og 12,4 uker (område: 2,4 til 133,4 uker) hos henholdsvis voksne og pediatriske pasienter. Grad 2 diaré (høyeste grad) ble rapportert hos 2,6 % av pediatriske pasienter. 11,1 % av voksne pasienter fikk behandling med legemidler mot diaré for å håndtere symptomer (se pkt. 4.2).

Hos pediatriske pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien som opplevde minst ett tilfelle av diaré (25/89), var median tid til diaré av enhver grad 14,1 uker (område: 0,1 til 71,1 uker). Grad 2 og grad 3 diaré ble rapportert hos henholdsvis 3,4 % og 1,1 % pasienter. Grad 3 var den høyeste graden. 13,5 % av pediatriske pasienter fikk behandling med legemidler mot diaré for å håndtere symptomer (se pkt. 4.2).

Alopesi

Hos voksne pasienter i de retrospektive journalgjennomgangsstudiene som opplevde minst ett tilfelle av alopesi (3/18), var median tid til alopesi av enhver grad 31,6 uker (område: 13,0 til 34,0 uker). Hos voksne pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien, ble alopesi rapportert hos 36,3 % av pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg.

Hos pediatriske pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien som opplevde minst ett tilfelle av alopeci (11/89), var median tid til alopeci av enhver grad 40,4 uker (område: 3,6 til 110,6 uker).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningene assosiert med overdosering ved kreftbehandling er i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen til alpelisib og inkluderer hyperglykemi, kvalme, asteni og utslett.

Behandling

Generell symptomatisk behandling og støttetiltak bør igangsettes i alle tilfeller av overdose hvor nødvendig. Det finnes ingen spesifikk antidot mot Vijoice.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, fosfatidylinositol-3-kinasehemmere (PI3K), ATC-kode: L01EM03

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -spesifikk klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-hemmer. “*Gain-of-function*”-mutasjoner i genet som koder den katalytiske α -delen av PI3K (PIK3CA), fører til aktivering av PI3K α og AKT-signalering, celletransformasjon og dannelse av tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Somatiske aktiveringsmutasjoner i PIK3CA, som medfører en mosaikkgenotype, er blitt funnet å indusere et spektrum av overvekst og misdannelser som omfatter en bred gruppe av klinisk gjenkjennelige tilstander kjent som PROS.

Klinisk effekt og sikkerhet

EPIK-P1

Vijoice ble evaluert i en retrospektiv journalgjennomgangsstudie med 57 pasienter i alderen 2 år og eldre med PROS som fikk behandling med Vijoice som del av et compassionate use-program. Egnede pasienter hadde kliniske manifestasjoner på PROS som var vurdert av behandlende lege til å være alvorlige eller livstruende med behov for behandling. Pasientene hadde også dokumentert mutasjon i PIK3CA-genet.

EPIK-P1 inkluderte 18 voksne pasienter hvor den anbefalte dosen av Vijoice var 250 mg. Studien inkluderte også 39 pediatriske pasienter (fra 2 til < 18 år), hvorav 35 mottok den anbefalte startdosen av Vijoice på 50 mg. Tjuefem prosent (25,6 %) av de pediatriske pasientene trengte minst én doseøkning av Vijoice i løpet av studien.

Ved studieinkludering hadde pasientene en medianalder på 14 år (område: 2 til 50 år). 19,3 % av pasientene var 2 til < 6 år, 21,1 % var 6 til < 12 år, 28,1 % var 12 til < 18 år og 31,6 % var $\geq$ 18 år. 57,9 % var kvinner. Av de inkluderte pasientene hadde 93,0 % medfødt overvekst og 7,0 % hadde overvekst med tidlig debut i barndommen. Pasientene hadde heterogene manifestasjoner på PROS som inkluderte medfødt lipomatøs overvekst, vaskulære misdannelser, epidermale nevi og skoliose/skjelett/ryggmargsanomalisyndrom (“congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome”, CLOVES; 73,7 %), megalencefali-kapillær misdannelse-polymikrogyri (“megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria”, MCAP; 14,0 %), Klippel-Trenaunay syndrom (KTS; 8,8 %), facialet infiltrerende lipomatose (FIL; 5,3 %), megalencefali-kapillær malformasjon (MCM; 1,8 %) og andre (3,5 %). Syv prosent (7,0 %) av pasientene hadde samtidig manifestasjon av CLOVES og MCAP.

Median eksponeringsvarighet for Vioice var 18,1 måneder (område: 3,4 til 49,9 måneder) hos alle pasienter, 19,2 måneder (område: 8 til 49,9 måneder) hos voksne pasienter, og 18 måneder (område: 3,4 til 41,8 måneder) hos pediatriske pasienter. Syttini prosent (78,9 %) av alle pasienter, 83,3 % av alle voksne pasienter og 76,9 % av alle pediatriske pasienter fikk behandling med Vioice i mer enn 12 måneder.

Det primære endepunktet for effekt for studien var andelen pasienter med radiologisk respons ved uke 24. Dette ble fastslått gjennom en uavhengig sentral radiologisk evaluering (ICRR), definert ved oppnåelse av ≥ 20 % reduksjon fra baseline i summen av målbart mållesjonsvolum (1 til 3 lesjoner), forutsatt at ingen av de individuelle mållesjonene hadde ≥ 20 % økning fra baseline og i fravær av progresjon i ikke-mållesjoner og ved fravær av nye lesjoner.

Ytterligere effektendepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), definert som tiden fra første dokumenterte respons fram til dato for første dokumenterte sykdomsprogresjon eller død av enhver årsak.

Effektresultater for voksne, pediatriske og alle pasienter er angitt i tabell 9. Primæranalysen ble utført på en undergruppe av effektpopulasjonen (N = 37) som bestod av 32 pasienter uten manglende respons ved uke 24 (fullstendig kasanalyse).

Tabell 9 Oppsummering av effektresultater i EPIK-P1

Effektparametre	Voksne pasienter	Pediatriske pasienter	Alle pasienter
Primæranalyse^{1,2}			
Respondere ved uke 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % KI	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Responsvarighet (DOR)			
Median i måneder (område)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 måneder	40	71	58
% ≥ 12 måneder	20	71	50
NR: Ikke nådd			
+: sensurert observasjon			
¹ Ved baseline hadde 81 % av pasientene 1 mållesjon, 16 % hadde 2 mållesjoner og 3 % hadde 3 mållesjoner.			
² Basert på ICRR.			

To pediatriske pasienter trengte kirurgi som følge av klinisk sykdomsprogresjon (ikke bekreftet radiologisk) etter uke 24. Ingen pasienter utviklet en ny lesjon i løpet av studien mens de fikk behandling med Vioice. 91,2 % av alle pasienter (88,9 % voksne pasienter og 92,3 % pediatriske pasienter) fikk fremdeles behandling med Vioice ved slutten av studien.

EPIK-P3

EPIK-P3 er en åpen multisenter, fase II-intervensjonsstudie (innledet av en retrospektiv ikke-intervensjonell periode) hos voksne og pediatriske pasienter med alvorlig eller livstruende komplikasjoner fra PROS som fikk behandling med Vioice som del av et compassionate use-program, deltok i EPIK-P1 og fortsatte å få behandling med alpelisib etter at EPIK-P1 var avsluttet. Dette var hovedsakelig en sikkerhetsstudie som inkluderte enkelte effektresultater som sekundære endepunkter. Median eksponeringsvarighet for Vioice var 6,7 år (område: 0,4 til 9,5).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vioice i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling mot PROS som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til alpelisib filmdrasjerte tabletter ble undersøkt hos pasienter fra 2 års alder med PROS, ved daglig oral dosering fra 50 mg til 250 mg i ikke-fastende tilstand.

Absorpsjon

Median tid til høyeste plasmakonsentrasjon (T_{maks}) var 3 timer etter oral administrering av alpelisib sammen med mat. Ved høye doser påvirkes absorpsjonen av alpelisib av mat, og Vioice bør administreres umiddelbart etter mat til omtrent samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 6.6).

Relativ biotilgjengelighet

Det har ikke blitt påvist at en knust filmdrasjert tablett, administrert som oral suspensjon i vann, har samme biotilgjengelighet som en intakt filmdrasjert tablett. I en komparativ studie av relativ biotilgjengelighet ved en dose på 300 mg anbefalt til kreftbehandling, viste imidlertid den knuste suspensjonen liknende eksponering som de intakte tablettene (C_{maks} ratio 1,00; AUC ratio 0,96). Dette indikerer ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i eksponering.

I ikke-fastende tilstand, etter et fettfattig, lavkolorisk (LFLC)-måltid, er alpelisib 50 mg filmdrasjerte tabletter bioekvivalent med alpelisib 50 mg granulat. Dette indikerer at ved administrering med mat er det ingen klinisk relevant forskjell i absorpsjonshastighet og -grad av alpelisib mellom disse to legemiddelformene.

Effekt av mat

Absorpsjonen av alpelisib ved høye doser påvirkes av mat. Etter en oral enkeltdose på 300 mg alpelisib hos voksne friske frivillige som anbefalt til kreftbehandling, sammenlignet med fastende tilstand, økte et fettrikt, høykolorisk (HFHC) måltid AUC_{inf} med 73 % og C_{maks} med 84 %, og et fettfattig, lavkolorisk (LFLC) økte AUC_{inf} med 77 % og C_{maks} med 145 %. Økning i gastrointestinal oppløselighet forårsaket av gallen som utskilles som respons på inntak av mat, uavhengig av fett- eller kaloriinnhold i måltidet, er en potensiell årsak til effekten av mat.

Ingen klinisk relevant effekt av mat på alpelisibs farmakokinetikk ble observert etter en oral enkeltdose på 50 mg alpelisib granulat administrert med et LFLC-måltid, sammenlignet med administrering i fastende tilstand (se produktomtalen til Vioice 50 mg granulat i dosepose).

Distribusjon

Alpelisib har en moderat proteinbinding, med en fri fraksjon på 10,8 % uavhengig av konsentrasjon. Alpelisib ble distribuert likt mellom røde blodceller og plasma, med en gjennomsnittlig blod-til-plasma-ratio *in vivo* på 1,03. Siden alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, er ikke gjennomtrengning av blod-hjernebarrieren forventet. Distribusjonsvolumet for alpelisib ved steady-state etter oral dosering (V_{ss}/F) ble estimert, ved farmakokinetisk populasjonsmodell, til omtrent 136 liter hos en referansepasient med PROS (kvinne, normal nyrefunksjon, 61 kg).

Biotransformasjon

In vitro-studier viser at dannelsen av hydrolysemetabolitten BZG791 ved kjemisk og enzymatisk amidhydrolyse var primær metaboliseringsmekanisme, fulgt av CYP3A4-mediert hydroksylering. Hydrolyse av alpelisib forekommer systemisk ved både kjemisk nedbrytning og enzymatisk hydrolyse via rikt uttrykte, høykapasitetsenzymmer (esteraser, amidaser, kolinesterase) som ikke er begrenset til leveren. CYP3A4 medierte metabolitter og glukuronider utgjorde ~ 15 % av dosen, og BZG791 utgjorde ~ 40-45 % av dosen. Resten av dosen, som ble funnet som uendret alpelisib i urin og feces, ble enten utskilt som alpelisib eller ikke absorbert.

Eliminasjon

Halveringstiden til alpelisib ble estimert ved farmakokinetisk populasjonsmodell til å være 7,7 timer hos en referansepasient med PROS (kvinne, normal nyrefunksjon, 61 kg).

I en massebalansestudie med mennesker ble alpelisib og dets metabolitter primært funnet i feces (81,0 %) etter oral administrering, som alpelisib, eller metabolisert til BZG791. Utskillelse i urin er liten (13,5 %), med uendret alpelisib (2 %). Etter administrering av en oral enkeltdose [^{14}C]-alpelisib ble 94,5 % av totalt administrert radioaktivitet gjenfunnet innen 8 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken var lineær når det gjaldt dose og tid for doser mellom 30 og 450 mg ved inntak etter et måltid. Eksponering for alpelisib (AUC) ved steady-state etter gjentatt dosering er kun marginalt høyere enn etter en enkeltdose, med en gjennomsnittlig akkumulering på 1,3 til 1,5 med et daglig doseringsregime.

Metabolsk interaksjon

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

En legemiddelinteraksjonsstudie hvor gjentatte doser av alpelisib 300 mg ble administrert samtidig med en enkeltdose av substrater sensitive for CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), viste at det ikke er noen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Dataene for CYP2B6-substratet (bupropion) kommer fra en liten prøvestørrelse, og bør tolkes med forsiktighet.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gjentatt dosering av alpelisib 300 mg ved steady-state hos friske frivillige, økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos pasienter med langtkomne solide tumorer med det sensitive CYP3A4- og P-gp-substratet everolimus, reduserte AUC med 11,2 %. Ingen klinisk signifikant endring forventes som et resultat av legemiddelinteraksjon med CYP3A4-substrater.

CYP3A4-induktorer

I en legemiddelinteraksjonsstudie, hvor alpelisib ble administrert samtidig med rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, ble det bekreftet en klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom alpelisib og sterke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Transportørbasert interaksjon

Basert på *in vitro*-data, kan det ikke utelukkes at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) inhiberer den renale organiske aniontransportøren OAT3 hos pasienter ved terapeutiske doser.

Alpelisib viste kun svak hemming *in vitro* av de rikt uttrykte efflukstransportørene (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-transportørene ved leverens innløp (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og SLC-transportørene i nyrene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Siden ubundne systemiske steady-state-konsentrasjoner (eller konsentrasjonene ved leverens innløp) av både terapeutisk dose og maksimal tolerert dose er signifikant lavere enn de eksperimentelt bestemte ubundne hemmingskonstanter eller IC_{50} , vil hemmingen ikke medføre klinisk signifikans. På grunn av høye alpelisibkonsentrasjoner i intestinallumen kan en virkning på intestinalt P-gp og BCRP ikke fullstendig utelukkes.

Spesielle populasjoner

Effekt av alder og kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, viser at effektene av alder og kjønn på den systemiske eksponeringen for alpelisib ikke forventes å kreve dosejustering.

Effekt av kroppsvekt

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS indikerer at alpelisib sin tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum øker med kroppsvekten. Lavere kroppsvekt er dermed forbundet med høyere systemisk eksponering, mens høyere kroppsvekt er forbundet med lavere eksponering ved den samme dosen. Basert på tilgjengelige data anses ikke omfanget av effekten å være klinisk relevant og nødvendiggjør ikke dosejustering hos voksne pasienter med PROS.

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Hos pediatriske pasienter med PROS indikerer observerte farmakokinetiske data ved steady-state en klar effekt av kroppsvekt på eksponeringen for alpelisib. Hos pediatriske pasienter fra 6 til < 18 år behandlet med 50 mg alpelisib én gang daglig ble gjennomsnittlig steady-state AUC_{24h} redusert fra ca. 7 250 ng·h/ml hos pasienter på < 30 kg til 2 540 ng·h/ml hos pasienter på ≥ 60 kg (≈ 65 % reduksjon), mens gjennomsnittlig $C_{maks,ss}$ ble redusert fra ca. 747 ng/ml til 300 ng/ml (≈ 60 % reduksjon).

Farmakokinetikken til alpelisib hos pediatriske pasienter under 2 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med kreft og pasienter med PROS, som inkluderte 174 kreftpasienter fra 65 år eller eldre, med maksimalalder på 87 år, forventes det ikke at alder har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for eldre pasienter med PROS.

Rase/etnisitet

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 542 hvite pasienter, 107 asiatiske pasienter, 12 svarte eller afroamerikanske pasienter, 21 pasienter med annen rase og 15 pasienter av ukjent rase, indikerer at rase ikke har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 105 pasienter med spansk eller latinamerikansk etnisitet, 523 pasienter uten spansk eller latinamerikansk etnisitet og 69 pasienter med ukjent etnisitet, antyder at etnisitet ikke har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib.

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie hos voksne pasienter med normal eller nedsatt leverfunksjon antyder at moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon har ingen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var maksimal eksponering for alpelisib sammenlignbar med den hos friske pasienter ($C_{\text{maks}} \text{ GMR [geometrisk gjennomsnittlig ratio]} = 1,00$) og total eksponering for alpelisib var omtrent 26 % høyere ($AUC_{\text{last}} \text{ GMR} = 1,26$, $AUC_{\text{inf}} \text{ GMR} = 1,25$).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 433 pasienter med normal nyrefunksjon ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CL_{\text{Cr}} \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($eGFR 60 \text{ til } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CL_{\text{Cr}} 60 \text{ til } < 90 \text{ ml/min}$), og 66 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR 30 \text{ til } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), indikerer at lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ikke har noen effekt på eksponeringen for alpelisib som ville krevet dosejustering. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering

De fleste effektene sett for alpelisib var relatert til den farmakologiske aktiviteten til alpelisib som en $p110\alpha$ -spesifikk hemmer av PI3K-signalveien, slik som påvirkningen av glukosehomeostasen som fører til hyperglykemi, og risiko for økt blodtrykk. Organene mest utsatt for bivirkninger var benmarg og lymfevev, pankreas og noen reproduksjonsorganer hos begge kjønn. I 4- eller 13-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering, initiert hos 8 til 10 uker gamle rotter, ble degenerative effekter observert i fortenner og epifyseskive i bein. I 4-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering var eksponeringsnivåer, ved nivå uten observerte bivirkninger ("No Observed Adverse Effect Level", NOAEL), 1,3 og 2,5 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) hos voksne og pediatriske pasienter ved den anbefalte dosen på henholdsvis 250 mg/dag og 50 mg/dag. I 13-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering, var eksponeringsnivåer 0,2 og 0,3 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) ved anbefalt dose på 250 mg/dag og 50 mg/dag hos henholdsvis voksne og pediatriske pasienter. Effektene på benmarg, epifyseskiver i bein, fortenner og lymfevev var generelt reversible ved seponering av behandlingen. Effekten på pankreas og reproduksjonsorganer ble ikke fullstendig reversert, men det ble sett en tendens til reversjon. I eksplorative studier utført hos rotter ble det observert inflammatoriske endringer i hud. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble bivirkninger observert ved klinisk relevante doser basert på AUC.

Kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi

In vitro hemming av hERG-kanaler (IC_{50} på $9,4 \mu\text{M}$, tilsvarende ca. $4,2 \mu\text{g/ml}$ fritt legemiddel) ble vist ved konsentrasjoner ~21 ganger og ~31 ganger høyere enn estimert maksimal (topp) plasmakonsentrasjon av ubundet alpelisib hos mennesker ved anbefalte maksimaldoser av alpelisib for voksne og barn på henholdsvis 250 mg/dag (voksne) eller 50 mg/dag (2 til 5 år). Ingen relevant elektrofysiologisk effekt ble sett hos hunder.

Karsinogenitet og gentoksisitet

En 2-årig karsinogenitetsstudie utført på rotter, viste at alpelisib ikke var karsinogen når det ble administrert daglig med oral sonde i doser på opptil 4 mg/kg (omtrent 0,3 ganger den kliniske eksponeringen hos pasienter ved den høyeste anbefalte dosen på 250 mg/dag basert på AUC).

Resultatene fra standard *in vitro* gentoksisitetsstudier med alpelisib var negative. Alpelisib var ikke gentoksisk i en toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotter hvor mikronukleusanalyse var integrert. Eksponeringsnivåene var opptil omtrent 2,6 og 5,0 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) hos mennesker ved anbefalt dose på henholdsvis 250 mg/dag og 50 mg/dag.

Reproduksjonstoksitet

Embryoføtale utviklingsstudier på rotter og kaniner har vist at oral administrering av alpelisib under organogenesen induiserte embryotoksitet, føtotoksitet og teratogenitet. Hos rotter og kaniner ble det sett en økning i forekomsten av pre- og postimplantasjonstap, redusert fødselsvekt og økt forekomst av føtale abnormaliteter (forstørret hjerneventrikel, nedsatt forbening og skjelettmisdannelser) etter prenatal eksponering for alpelisib. Dette ble observert ved lavere eksponering enn den gjennomsnittlige eksponeringen forventet hos voksne pasienter behandlet med 250 mg/dag, og indikerer en potensiell klinisk relevans.

I en toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotter ble bivirkninger observert på reproduksjonsorganer, som vaginal- eller livmoratrofi og brunstsyklusvariasjoner hos rotter, reduksjon i vekt av prostata og testikler hos rotter og hunder, og prostataatrofi hos hunder ved klinisk relevante doser basert på AUC.

I fertilitetsstudier utført hos hann- og hunnrotter ble liknende effekter observert. Hos hunnrotter ble det observert en økning i pre- og postimplantasjonstap, som medførte redusert antall implantasjonssteder og levende embryoer, ved eksponeringsnivåer (AUC) på omtrent to ganger den anbefalte dosen til voksne på 250 mg/dag. Hos hannrotter ble fertilitets- og reproduksjonsevnen, inkludert sædcelletall og -motilitetsparametre, ikke påvirket ved eksponeringsnivåer tilsvarende estimert eksponering (AUC) hos mennesker ved den anbefalte dosen til voksne på 250 mg/dag. Ved eksponeringsnivåer (AUC) på eller under dosen til voksne på 250 mg/dag ble imidlertid vekten til aksessoriske kjertler (sædblære, prostata) redusert og korrelerte mikroskopisk med atrofi og/eller redusert sekresjon for henholdsvis prostata og sædblære.

Fototoksitet

I en *in vitro* fototoksitetstest i Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen fra mus ble det ikke identifisert relevant fototoksitetspotensiale for alpelisib.

Studier hos juvenile dyr

I en 9 ukers toksisitetsstudie hos juvenile rotter, initiert hos 7-dager gamle dyr, medførte NOAEL på 6 mg/kg/dag i et lavere eksponeringsnivå (AUC) enn hos pediatriske pasienter ved den anbefalte dosen på 50 mg/dag. Ved en dose på 20 mg/kg/dag (2,2 til 4,2 ganger estimert eksponering [AUC] hos pediatriske pasienter ved den anbefalte dosen på 50 mg/dag), ble negative og ikke-reversible effekter på nyrene observert. Disse inkluderte minimal til moderat økt avleiring av vaskulært/perivaskulært ekstracellulær matriks i små kar, og minimal til moderat degenerasjon/regenerasjon av tubuli i nyrepapill og -marg. Ved slutten av tilhelingsperioden ble det tilsvarende observert minimalt høyere konsentrasjoner av ureanitrogen. Basert på sammenlikning av postnatal nyreutvikling mellom artene, forventes ikke disse effektene å være klinisk relevante for pasienter som er 2 år og eldre.

I tillegg ble lavere kroppsvekt, redusert vektøkning, forsinket kjønnsmodning hos hanner og reduserte femurlengder observert ved 20 mg/kg/dag. Ingen histopatologiske funn i beinvev (inkludert epifyseskiver) ble rapportert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Mannitol (E 421)

Natriumstivelseglykolat

Hypromellose (E 464)

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)

Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172), gjelder kun for styrkene 50 mg og 200 mg

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talkum (E 553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister med forseglede blisterlommer av PVC/PCTFE/Al (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminium) som inneholder 14 filmdrasjerte tabletter.

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Vijoice 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver pakning inneholder 56 filmdrasjerte tabletter (28 av 50 mg og 28 av 200 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for tilberedning og administrering av Vioice som en oral suspensjon

For pasienter som ikke klarer å svelge tabletter, kan Vioice tilberedes til en oral suspensjon og kan tas med mat (se pkt. 4.2):

- Legg Vioice-tabletten(e) i en kopp med 50 til 150 ml vann og la stå i ca. 5 minutter før knusing. Tilbered suspensjonen med kun vann.
- Knus tabletten(e) med en skje og rør til du får en oral suspensjon.
- Administrer den orale suspensjonen umiddelbart etter tilberedning.
- Etter at den orale suspensjonen er administrert, tilsett ca. 20 til 50 ml vann i den samme koppen. Rør med den samme skjeen for å re-suspendere gjenværende partikler, og administrer hele koppens innhold. Gjenta dette steget hvis det gjenstår partikler.
- Kast den orale suspensjonen dersom den ikke administreres innen 60 minutter etter tilberedning.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av Vioice med ernæringssonde

For pasienter som ikke kan svelge, kan Vioice administreres med en ernæringssonde. Vioice filmdrasjerte tabletter bør tilberedes som en suspensjon og administreres via en nasogastrisk sonde av silikon eller polyuretan på 5-12 Fr diameter (maksimal sondelengde vurdert: 160 cm) eller via en gastrisk sonde av silikon på 12-24 Fr diameter (maksimal sondelengde vurdert: 3,5 cm) (se pkt. 4.2).

Vioice-tabletter bør tilberedes til en suspensjon på følgende måte:

- Legg Vioice-tabletten(e) i en kopp med ca. 40 ml vann og la stå i ca. 5 minutter før knusing. Tilbered miksturen med kun vann.
- Knus tabletten(e) med en skje og rør til du får en suspensjon.
- Etter tilberedning skal suspensjonen umiddelbart trekkes opp fra koppen i en sprøyte og administreres via en ernæringssonde.
- Etter at suspensjonen er administrert via ernæringssonde, tilsett ca. 40 ml vann i den samme koppen. Rør væsken med samme skje for å resuspendere gjenværende partikler. Trekk opp innholdet i koppen til samme sprøyte, og administrer via ernæringssonden. Gjenta dette steget hvis det gjenstår partikler.
- Kast suspensjonen dersom den ikke administreres innen 60 minutter etter tilberedning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2042/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 50 mg alpelisib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat i dosepose (granulat).

Hvit til nesten hvit lettflytende blanding av pulver og granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vijoice er indisert til behandling av voksne og barn fra 2 år og eldre med alvorlig eller livstruende PIK3CA-relatert overvektsspektrum (PROS) som krever systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Vijoice bør initieres av lege med erfaring i behandling av PROS.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen til voksne pasienter er 250 mg én gang daglig. Basert på behandlende leges vurdering bør behandlingen avbrytes ved sykdomsprogresjon, forverring av PROS-relaterte symptomer eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Pediatrisk populasjon (fra 2 til < 18 år)

Den anbefalte startdosen til pediatriske pasienter er 50 mg én gang daglig. Basert på behandlende leges vurdering bør behandlingen avbrytes ved sykdomsprogresjon, forverring av PROS-relaterte symptomer eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Hos pediatriske pasienter ≥ 6 år bør det etter 24-ukers behandling med en daglig dose på 50 mg vurderes å øke dosen til 125 mg én gang daglig for responsoptimalisering (klinisk/radiologisk). Når en pediatrisk pasient fyller 18 år, bør en gradvis doseøkning opp til 250 mg vurderes. Anbefalte doseøkninger basert på aldersgrupper er listet opp i tabell 1.

Tabell 1 Anbefalt dosenivå i den pediatriske populasjonen (fra 2 til < 18 år)

Pasientalder (år)	Startdose	Doseøkning
2 til < 6	50 mg én gang daglig	Ikke relevant
6 til < 18	50 mg én gang daglig	125 mg én gang daglig

Legemiddelformuleringen 50 mg granulat i dosepose bør kun brukes til å oppnå en dose på 50 mg. Hos voksne pasienter skal 50 mg granulat i dosepose kun brukes ved dosereduksjoner (se tabell 2). Flere doseposer av 50 mg granulat skal ikke kombineres for å oppnå doser på 125 mg, 200 mg eller 250 mg.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, kan den tas umiddelbart etter mat innen 9 timer etter vanlig tid for administrering. Etter mer enn 9 timer skal den glemte dosen utelates den dagen. Neste dag skal dosen tas til vanlig tid.

Oppkast

Hvis pasienten kaster opp etter å ha tatt dosen, skal pasienten ikke ta en ekstra dose samme dag og skal fortsette doseringsplanen til vanlig tid neste dag.

Dosejustering

Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig doseavbrudd, -reduksjon og/eller seponering av behandlingen med Vioice.

Anbefalte dosereduksjoner av Vioice ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter er listet opp i tabell 2.

Tabell 2 Anbefalinger for dosereduksjon av Vioice ved bivirkninger hos voksne og pediatriske pasienter

Tiltak	Vioice-dose før dosereduksjon	Redusert Vioice-dose
Voksne pasienter		
Første dosereduksjon	250 mg én gang daglig	125 mg én gang daglig
Andre dosereduksjon	125 mg én gang daglig	50 mg én gang daglig
Pediatriske pasienter		
Dosereduksjon	125 mg én gang daglig	50 mg én gang daglig
	50 mg én gang daglig	Ikke relevant

Vioice bør seponeres hos voksne eller pediatriske pasienter som ikke tolererer en daglig dose på 50 mg.

Tabellene 3-6 oppsummerer anbefalingene for doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice ved håndtering av spesifikke bivirkninger. Den kliniske vurderingen til behandlende lege, inkludert bekreftelse av laboratorieverdier hvis det anses nødvendig, skal veilede håndteringen av hver enkelt pasient basert på den individuelle nytte-/risikovurderingen.

Hyperglykemi

Konsultasjon med helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi bør alltid vurderes, og anbefales for pasienter som er prediabetiske eller som har fastende glukose (FG) > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), kroppsmasseindeks (BMI) $\geq$ 30 eller alder $\geq$ 75 år.

Konsultasjon med en diabetesspesialist eller helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi, bør alltid gjennomføres for pasienter med diabetes.

Tabell 3 Dosejustering og håndtering ved hyperglykemi

Fastende glukose (FG)-verdier ¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Dosejustering og -håndtering bør kun baseres på FG-verdier (plasma/blod).	
Grad 1 > ULN*-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² . Voksne pasienter: - Hvis ikke FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet oral antidiabetisk behandling^{2,3}, reduser dosen av Vioice med 1 dosenivå og følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdien. Pediatriske pasienter: - Hvis ikke FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet oral antidiabetisk behandling^{2,3}, avbryt behandling med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1, fortsett deretter behandling med Vioice 50 mg, og følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdien.
Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Avbryt behandlingen med Vioice. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² og vurder ytterligere antidiabetiske legemidler som insulin ³ i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører, som klinisk indisert. Administrer intravenøs hydrering og vurder egnet behandling (f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser). Voksne pasienter: - Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. - Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, anbefales det å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi. - Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet antidiabetisk behandling^{2,3}, seponer behandlingen med Vioice permanent. Pediatriske pasienter: - Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, gjenoppta behandlingen med Vioice ved 50 mg. - Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, anbefales det å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi for å avgjøre om behandling med Vioice bør fortsette eller seponeres permanent. - Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet antidiabetisk behandling^{2,3}, seponer behandlingen med Vioice permanent. - Hvis hyperglykemi vender tilbake ved grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vioice.

Grad 4 $> 27,8 \text{ mmol/l}$ $(> 500 \text{ mg/dl})$	Avbryt behandlingen med Vioice. Initier eller intensiver egnet antidiabetisk behandling ^{2,3} (administrer væske intravenøst og vurder egnet behandling [f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser]), gjenta kontroll av FG innen 24 timer og som klinisk indisert. - Hvis FG reduseres til $\leq 27,8 \text{ mmol/l}$ ($\leq 500 \text{ mg/dl}$), følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdier av grad 3. - Hvis FG bekreftes som $> 27,8 \text{ mmol/l}$ ($> 500 \text{ mg/dl}$), seponer behandlingen med Vioice permanent.
*ULN: Øvre normalområde ¹ Fastende glukose (FG)-verdier gjenspeiler alvorlighetsgraden av hyperglykemi i henhold til CTCAE versjon 4.03. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events. ² Egnede antidiabetika, slik som metformin hos pasienter ≥ 10 år, SGLT2-inhibitorer eller legemidler som øker insulinfølsomheten (f.eks. tiazolidindioner eller dipeptidyl peptidase-4-inhibitorer) hos voksne pasienter, skal initieres og anbefalinger for dosering og dosejustering, som er inkludert i den respektive preparatomtalen, skal gjennomgå sammen med lokale retningslinjer for diabetesbehandling. ³ Som anbefalt i compassionate use-programmet kan insulin brukes i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører. Siden alpelisib har kort halveringstid og glukosenivået forventes å normaliseres når behandling med Vioice avbrytes, kan dette imidlertid være unødvendig i de fleste tilfellene av alpelisibindusert hyperglykemi.	

Utslett

Det kan vurderes om antihistaminer bør gis oralt som profylakse ved oppstart av behandlingen med Vioice. Antihistaminer anbefales til symptomhåndtering ved utslett.

Ved første tegn på utslett bør behandling med topikal kortikosteroid startes, og systemiske kortikosteroider bør vurderes ved moderat til alvorlig utslett. Basert på hvor alvorlig utslettet er, kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice som beskrevet i tabell 4. Hvis diagnosen fastslås å være en alvorlig kutan bivirkning (SCAR), bør behandling med Vioice seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Tabell 4 Dosejustering og håndtering av utslett

Grad¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter²
Alle grader	Konsultasjon med dermatolog bør alltid vurderes.
Grad 1 $(< 10 \text{ \% kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet})$	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier topikal kortikosteroidbehandling. Vurder å legge til oral antihistaminbehandling for symptomhåndtering. Dersom aktivt utslett ikke bedres innen 28 dager med egnet behandling, legg til lavdose systemisk kortikosteroid.
Grad 2 $(10\text{-}30 \text{ \% kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet})$	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier eller intensiver topikal kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Vurder lavdose systemisk kortikosteroidbehandling. Dersom utslettet bedres til grad ≤ 1 innen 10 dager, kan systemisk kortikosteroid seponeres.

Grad 3 (f.eks. alvorlig utslett som ikke responderer på medisinsk behandling) (> 30 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Avbryt behandling med Vioice og initier eller intensiver topikal/systemisk kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Voksne pasienter: • Straks utslettet bedres til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriiske pasienter: • Straks utslettet bedres til grad ≤ 1, enten gjenoppta behandlingen med Vioice ved 50 mg sammen med oral antihistaminbehandling eller seponer behandlingen med Vioice permanent. • Seponer behandlingen med Vioice permanent hvis: ○ Behandlingen med antihistaminer var pågående ved tidspunktet for utbrudd av utslettet og dosen ikke kan økes ○ Utslettet vender tilbake ved grad ≥ 3
Grad 4 (f.eks. alvorlig bulløs, blæredannende eller eksfoliativ hudlidelse) (enhver % kroppsoverflate assosiert med utbredt superinfeksjon hvor behandling med antibiotika intravenøst er indisert, livstruende konsekvenser)	Seponer Vioice permanent.
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0. ² Antihistaminer administrert før utslettsutbrudd kan senke forekomsten og alvorlighetsgraden av utslett.	

Diaré eller kolitt

Konsultasjon med lege med erfaring innen behandling av gastrointestinale tilstander bør vurderes for pediatriiske pasienter.

Tabell 5 Dosejustering og håndtering av diaré eller kolitt

Grad¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for Vioice. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert.
Grad 2	Avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandlingen med Vioice ved samme dosenivå. Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Voksne pasienter²: • Ved tilbakevendende grad ≥ 2, avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandling med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter²: • Ved tilbakevendende grad ≥ 2, avbryt behandlingen med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandling med Vioice ved 50 mg.
Grad 3	Avbryt behandling med Vioice inntil bedring til grad ≤ 1 Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Voksne pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vioice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta enten behandlingen med Vioice ved 50 mg eller seponer behandlingen med Vioice permanent. • Ved tilbakevendende grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vioice.
Grad 4	Seponer Vioice permanent ³ .
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0. ² Ved grad 2 og 3 kolitt, vurder tilleggsbehandling, som steroider. ³ Ved grad 3 og 4 diaré skal pasientene behandles i henhold til nasjonale retningslinjer, inkludert monitorering av elektrolytter, administrering av antiemetika og legemidler mot diaré og/eller væskeerstatning og elektrolytt tillegg, når klinisk indisert.	

Tabell 6 Dosejustering og håndtering av andre toksisiteter (unntatt hyperglykemi, utslett og diaré eller kolitt)

Grad ¹	Anbefaling for voksne og pediatriske pasienter
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig for Vijoice. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert ^{2,3,4,5} .
Grad 3	Avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1. Voksne pasienter^{2,3}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved neste lavere dosenivå. Pediatriske pasienter^{4,5}: • Ved bedring til grad ≤ 1, gjenoppta enten behandlingen med Vijoice ved 50 mg eller seponer behandlingen med Vijoice permanent. • Hvis en bivirkning vender tilbake ved grad ≥ 3, vurder permanent seponering av Vijoice. • Vurder konsultasjon med en kvalifisert lege med spesifikk ekspertise innen området for den gjeldende bivirkningen.
Grad 4	Seponer Vijoice permanent.
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0 ² Ved grad 2 forhøyet total bilirubin hos voksne pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1. Hvis bedring nås på ≤ 14 dager, gjenoppta ved samme dosenivå. Hvis bedring nås på > 14 dager, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved neste lavere dosenivå. ³ Ved grad 2 og 3 pankreatitt hos voksne pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta ved neste lavere dosenivå. Bare én dosereduksjon er tillatt. Hvis toksisiteten kommer tilbake, seponer behandlingen med Vijoice permanent. ⁴ Ved grad 2 forhøyet total bilirubin hos pediatriske pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1. Hvis bedring nås på ≤ 14 dager, gjenoppta ved samme dosenivå. Hvis bedring nås på > 14 dager, gjenoppta behandlingen med Vijoice ved 50 mg (hos pasienter som får doser på 125 mg eller 50 mg). ⁵ Ved grad 2 og 3 pankreatitt hos pediatriske pasienter, avbryt behandlingen med Vijoice inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandlingen med Vijoice ved 50 mg. Hvis toksisiteten kommer tilbake, seponer behandlingen med Vijoice permanent.	

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises hos denne populasjonen, siden ingen kliniske data er tilgjengelige.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en studie om nedsatt leverfunksjon hos voksne pasienter med normal eller nedsatt leverfunksjon, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne pasienter med kreft og voksne og pediatriske pasienter med PROS, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 til < 90 ml/min) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, da det ikke finnes erfaring med bruk av alpelisib i denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vijoice hos barn i alderen < 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Vijoice er til oral bruk. Det skal tas umiddelbart etter mat, til omtrent samme tid hver dag (se pkt. 5.2).

Granulatet kan enten tømmes direkte på tungen eller blandes med vann, melk, eplejuice, yoghurt eller eplemost (eplepuré) (se pkt. 6.6).

Hver dosepose er kun til engangsbruk. Deler av granulat fra en dosepose skal ikke brukes til å tilberede en dose.

Dersom forseglingen til en dosepose er brutt, skal doseposen ikke brukes.

For pasienter som ikke klarer å svelge, kan Vijoice administreres ved hjelp av en ernæringssonde. Granulatet bør administreres via en nasogastrisk sonde av silikon eller polyuretan på 8-12 Fr diameter, eller via en gastrisk sonde av silikon på 12-24 Fr diameter (se pkt. 6.6).

Vijoice granulat i dosepose eller Vijoice filmdrasjerte tabletter bør ikke kombineres for å oppnå en forskrevet dose på 125 mg eller 250 mg. Pasienter bør forskrives filmdrasjerte tabletter for å oppnå disse høyere dosene. Se produktinformasjonen til Vijoice filmdrasjerte tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem), manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, dyspné, rødme, utslett, feber eller takykardi, har forekommet hos pasienter behandlet med Vijoice (se pkt. 4.8). Vijoice skal seponeres permanent og ikke re-introduseres til pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Hensiktsmessig behandling skal startes opp umiddelbart.

Alvorlige kutane bivirkninger (severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), har forekommet hos voksne pasienter behandlet med alpelisib mot kreft, og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vijoice.

Behandling skal ikke startes opp hos pasienter som tidligere har hatt alvorlige kutane bivirkninger.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på alvorlige kutane bivirkninger (f.eks. forutgående feber, influensalignende symptomer, slimhinneskader eller progressivt hudutslett). Hvis tegn eller symptomer på alvorlig kutan bivirkning forekommer, skal behandlingen med Vijoice avbrytes til årsaken til reaksjonen er fastslått. Det anbefales å konsultere en dermatolog.

Hvis en alvorlig kutan bivirkning diagnostiseres, skal Vijoice seponeres permanent. Vijoice skal ikke re-introduseres til pasienter som tidligere har opplevd tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger. Hvis en alvorlig kutan bivirkning ikke er fastslått, kan det være nødvendig med dosejusteringer, behandling med topikale eller systemiske kortikosteroider eller orale antihistaminer som beskrevet i tabell 4 (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Alvorlig hyperglykemi, i noen tilfeller assosiert med hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) har forekommet hos pasienter behandlet Vioice (se pkt. 4.8). Dødelige tilfeller av ketoacidose har forekommet hos pasienter behandlet med alpelisib mot kreft.

Diabetisk og pre-diabetisk status ved baseline, BMI ≥ 30 ved baseline og alder ≥ 75 år ved baseline er funnet å være risikofaktorer for hyperglykemi hos pasienter som behandles med alpelisib mot kreft.

Siden hyperglykemi kan oppstå raskt etter at behandlingen startes opp, anbefales det at pasienten tar egenmålinger regelmessig, som klinisk indisert, de 4 første ukene og spesielt de 2 første ukene av behandlingen. En spesifikk plan for monitorering av fastende glukose er angitt i tabell 7.

Alle pasienter bør få råd om livsstilsendringer som kan redusere hyperglykemi (f.eks. kostholdsrestriksjoner og fysisk aktivitet).

Tabell 7 Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose (FG)

	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos alle pasienter som behandles med Vioice	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos pasienter med diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 eller alder ≥ 75 år som behandles med Vioice
Ved screening, før oppstart av behandling med Vioice	Mål fastende glukose, HbA1c, og optimaliser pasientens blodglukosenivå (se tabell 3).	
Etter oppstart av behandling med Vioice	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose minst én gang i uken de 2 første behandlingsukene, deretter minst én gang hver 4. uke og som klinisk indisert i henhold til instruksjoner fra helsepersonell ¹ .	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose oftere i minst 2 uker. Fortsett deretter å monitorere fastende glukose så ofte som nødvendig for å kontrollere hyperglykemi i henhold til instruksjoner fra helsepersonell ¹ .
	HbA1c bør måles hver 3. måned som klinisk indisert.	
Hvis hyperglykemi oppstår etter oppstart av behandling med Vioice	Monitorer fastende glukose jevnlig i henhold til lokale retningslinjer og minimum til fastende glukose reduseres til normalt nivå.	
	Under behandling med antidiabetika, fortsett monitorering av fastende glukose minst én gang i uken i 8 uker, etterfulgt av én gang hver 2. uke, samt monitorering av fastende glukose i henhold til instruksjoner fra helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi.	
¹ All glukosemonitorering bør foretas som vurdert av lege basert på klinisk indikasjon.		

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengde urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap).

Sikkerheten til Vioice hos pasienter med type 1- og ukontrollert type 2-diabetes har ikke blitt fastslått. Pasienter med diabetes mellitus i anamnesen, kan trenge intensivt diabetesbehandling og bør ha tett oppfølging.

Basert på alvorlighetsgraden til hyperglykemien kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice som beskrevet i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt, inkludert alvorlige tilfeller av pneumonitt/akutt interstitiell lungesykdom, har forekommet hos voksne pasienter behandlet med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vioice. Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye eller forverrede respiratoriske symptomer. Hos pasienter som har nye eller forverrede respiratoriske symptomer eller ved mistanke om utvikling av pneumonitt, skal behandlingen med Vioice avbrytes umiddelbart og pasienten undersøkes for pneumonitt. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske tegn og symptomer som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater ved radiologisk undersøkelse og der infeksiose, neoplastiske eller andre årsaker har blitt utelukket som følge av egnede undersøkelser. Vioice skal seponeres permanent hos alle pasienter hvor pneumonitt er bekreftet.

Diaré eller kolitt

Alvorlig diaré og dets kliniske konsekvenser, som dehydrering og akutt nyreskade, samt kolitt har forekommet hos voksne pasienter under behandling med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter under behandling med Vioice.

Pasienter bør overvåkes for diaré og andre symptomer på kolitt, som abdominalsmerter og slim eller blod i avføringen. Basert på alvorlighetsgrad av diaré eller kolitt, kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen med Vioice som beskrevet i tabell 5 (se pkt. 4.2).

Pasienter bør rådes til å starte opp behandling mot diaré, øke væskeinntaket og gi beskjed til legen hvis diaré eller andre symptomer på kolitt forekommer under behandling med Vioice. Pasienter med kolitt kan ha behov for tilleggsbehandling, slik som enterisk virkende og/eller systemiske steroider.

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med alpelisib og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med alpelisib. Siden det foreløpig er ukjent om alpelisib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler også bruke en barrieremetode (se pkt. 4.6).

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling med alpelisib og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med alpelisib (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Langtidseffekter av Vioice på vekst og utvikling hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år med PROS er ukjent.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involvert i hepatobiliær eksport og intestinal sekresjon av alpelisib. Hemming av BCRP i lever og tarm under eliminasjon kan derfor føre til økt systemisk eksponering for alpelisib. Forsiktighet og monitorering av toksisitet anbefales derfor ved samtidig behandling med hemmere av BCRP (f.eks. ciklosporin).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Syrereduserende legemidler

Samtidig administrering av H₂-reseptorantagonisten ranitidin med en enkelt oral dose på 300 mg alpelisib, anbefalt til kreftbehandling, førte til en liten reduksjon i biotilgjengeligheten til alpelisib og nedsatt total eksponering for alpelisib. Ved administrering med et måltid med lavt fett- og kaloriinnhold ble AUC_{inf} gjennomsnittlig redusert med 21 % og C_{maks} med 36 % med ranitidin. Gitt uten mat var effekten mer uttalt, med en 30 % nedgang i AUC_{inf} og en 51 % nedgang i C_{maks} gitt sammen med ranitidin, sammenlignet med fastende tilstand uten samtidig bruk av ranitidin. En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen signifikant effekt av samtidig bruk av syrenedsettende legemidler, inkludert protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister eller antacida på farmakokinetikken til alpelisib. Alpelisib kan dermed gis samtidig med syrereduserende midler, forutsatt at alpelisib tas rett etter mat (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Administrering av 600 mg rifampicin (en sterk CYP3A4-induktor) én gang daglig i 7 dager etterfulgt av samtidig administrering med én enkelt 300 mg oral dose alpelisib på dag 8, reduserte alpelisib C_{maks} med 38 % og AUC med 57 % hos friske voksne (N = 25). Samtidig administrering av rifampicin 600 mg én gang daglig i 15 dager med alpelisib 300 mg én gang daglig fra dag 8 til dag 15 reduserte steady state alpelisib C_{maks} med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administrering med en sterk CYP3A4-induktor reduserer AUC for alpelisib, noe som kan redusere effekten av alpelisib. Samtidig administrering av alpelisib med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås og valg av et annet samtidig legemiddel, uten eller med minimalt potensial for å indusere CYP3A4 skal vurderes.

Legemidler som kan få endret plasmakonsentrasjon av alpelisib

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering av alpelisib med CYP3A4-substrater (f.eks. everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid), CYP2C9-substrater (f.eks. warfarin), CYP2C19-substrater (f.eks. omeprazol). Ingen relevante endringer i eksponeringen for CYP2B6-substrat (f.eks. bupropion) ble observert ved samtidig administrering av alpelisib, men som følge av begrensede data bør resultatene tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

En legemiddelinteraksjonsstudie med samtidig administrering av alpelisib og everolimus, et sensitivt CYP3A4-substrat, bekreftet at det ikke er noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner (nedgang i AUC på 11,2 %) mellom alpelisib og CYP3A4-substrater. Det ble ikke observert noen endringer i eksponering for everolimus med alpelisibdoser i området fra 250 til 300 mg.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib hos friske frivillige økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

Substanser som er substrater for transportører

In vitro-evalueringer indikerte at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) har potensial til å hemme aktiviteten av OAT3-legemiddeltransportør og intestinal BCRP og P-gp. Alpelisib bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater for disse transportørene som viser en smal terapeutisk indeks siden alpelisib kan øke systemisk eksponeringen for disse substratene.

Hormonell prevensjon

Ingen kliniske studier har blitt utført for å vurdere legemiddelinteraksjonspotensialet mellom alpelisib og hormonelle prevensjonsmidler.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne friske frivillige og kreftpasienter (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 1 uke etter avsluttet behandling. Siden det foreløpig er ukjent om alpelisib kan redusere effekten av systemisk virkende hormonelle prevensjonsmidler, skal kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler også bruke en barrieremetode.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling med Vioice og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med Vioice.

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av alpelisib hos gravide kvinner. Virkningsmekanismen til alpelisib antyder imidlertid en risiko for medfødt misdannelse. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Vioice skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med alpelisib nødvendig.

Det skal undersøkes om fertile kvinner er gravide før oppstart av behandlingen med Vioice.

Amming

Det er ukjent om alpelisib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

På grunn av potentialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er det ikke anbefalt at kvinner ammer under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Vioice.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data på alpelisibs effekt på fertilitet. Basert på toksisitets- og fertilitetsstudier ved gjentatt dosering hos dyr, kan alpelisib svekke fertiliteten til fertile menn og kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vijoice har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue og tåkesyn har forekommet hos pasienter behandlet med alpelisib mot kreft og kan forekomme hos pasienter behandlet med Vijoice. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue eller tåkesyn under behandling.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos voksne pasienter fra de retrospektive journalgjennomgangsstudiene var hyperglykemi (27,8 %), diaré (27,8 %), hodepine (22,2 %), stomatitt (16,7 %), alopeci (16,7 %), dermatitt (16,7 %), tørr hud (16,7 %) og kvalme (11,1 %). Bivirkninger av grad 3-4 var redusert fosfat i blodet (11,1 %), dehydrering (5,6 %), økt kreatinin i blodet (5,6 %) og økt glukose (5,6 %). Alvorlige bivirkninger (alle grader) var dehydrering (5,6 %) og hyperglykemi (5,6 %). Bivirkningen alopeci (alle grader) medførte dosereduksjon (5,6 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd (alle grader) var oppkast (5,6 %), kvalme (5,6 %), slimhinnetørrehet (5,6 %) og hodepine (5,6 %).

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos pediatriske pasienter fra de retrospektive journalgjennomgangsstudiene var stomatitt (23,1 %) og diaré (12,8 %). Ingen bivirkninger av grad 3-4 ble rapportert. Alvorlige bivirkninger (alle grader) var oppkast (2,6 %) og dehydrering (2,6 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd (alle grader) var oppkast (2,6 %) og dehydrering (2,6 %).

De vanligste bivirkningene (alle grader) hos pediatriske pasienter fra den kliniske fase II-intervensjonsstudien var abdominalsmerter (33,7 %), hodepine (30,3 %), diaré (28,1 %) og oppkast (24,7 %). Bivirkninger av grad 3-4 var økt lipase (3,4 %), redusert appetitt (1,1 %) og diaré (1,1 %). Alvorlige bivirkninger (alle grader) var diaré (1,1 %), hodepine (1,1 %) og utslett (1,1 %). Bivirkninger som medførte midlertidig doseavbrudd forekom hos 9,0 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som krevde doseavbrudd var oppkast (2,2 %), utslett (2,2 %) og diaré (2,2 %). Bivirkninger (alle grader) som medførte permanent seponering var alopeci (2,2 %) og redusert appetitt (1,1 %).

Bivirkningstabell

Listen over bivirkninger er basert på data fra retrospektive journalgjennomgangsstudier hos 18 voksne og 39 pediatriske pasienter. Disse pasientene fikk behandling med alpelisib i et compassionate use-program med en startdose på 250 mg hos voksne pasienter og 50 mg hos pediatriske pasienter. Median eksponeringsvarighet var 42 måneder (område: 3,4 til 74,8 måneder). Listen over bivirkninger er også basert på data fra en klinisk fase II-intervensjonsstudie hos 89 pediatriske pasienter (inkludert 82 pasienter fra 6 til < 18 år og 7 pasienter fra 2 til < 6 år). Disse pasientene fikk behandling med alpelisib med en startdose på 50 mg i en median eksponeringsvarighet på omtrent 30 måneder. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens med den vanligste frekvensen først. Innenfor hver frekvensgruppe angis bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er følgende konvensjon brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 8 Observerte bivirkninger hos pasienter som fikk behandling med Vijoice

Bivirkninger	EPIK-P1 og EPIK-P3* samlet data fra retrospektiv periode		EPIK-P2 ¹	Høyest frekvenskategori på tvers av voksne og pediatriske pasienter
	Voksne pasienter N = 18	Pediatriske pasienter N = 39	Pediatriske pasienter N = 89	
	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	Alle grader n (%)	
Immunsystemet				
Overfølsomhet [#]	-	-	-	Vanlige
Stoffskifte og ernæring				
Hyperglykemi ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Svært vanlige
Dehydrering	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Vanlige
Nervesystemet				
Hodepine	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Svært vanlige
Mage-tarmkanalen				
Diaré	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Svært vanlige
Oppkast	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Svært vanlige
Stomatitt	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Svært vanlige
Kvalme	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Svært vanlige
Abdominal smerter	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Svært vanlige
Hud og subkutant vev				
Utslett ³	-	-	10 (11,2)	Svært vanlige
Dermatitt ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Svært vanlige
Tørr hud	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Svært vanlige
Alopesi	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Svært vanlige
Akne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Vanlige
Kløe	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Vanlige
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Slimhinnetørrehet ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Vanlige
Undersøkelser⁷				
Redusert fosfat i blod	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Svært vanlige
Redusert kalsium i blod ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Svært vanlige
Økt kreatinin i blod	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Svært vanlige
Økt HbA1c ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Svært vanlige
Økt glukose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Svært vanlige
Økt lipase	-	-	22 (24,7)	Svært vanlige

Gradering i henhold til CTCAE Versjon 4.03.

¹ Data fra EPIK-P2 referer til behandlingsperioden med alpelisib som inkluderer pediatriske pasienter som mottok minst én dose med alpelisib, inkludert pasienter som byttet fra placebo til alpelisib etter den placebokontrollerte perioden på 16-ukers.

² Hyperglykemi: Inkluderer hyperglykemi, økt glykosylert hemoglobin og økt glukose i blodet.

³ Utslett: Inkluderer utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst og papuløst utslett. Utslett ble rapportert hos 13,8 % av voksne pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg i EPIK-2.

⁴ Dermatitt: Inkluderer dermatitt, legemiddelutslett og eksem.

⁵ Akne: Inkluderer akne og akneiform dermatitt.

⁶ Slimhinnetørrehet: Inkluderer tørr munn og vulvovaginal tørrehet.

⁷ Frekvens av laboratorieparametertermer gjenspeiler andelen pasienter som opplevde de mest avvikende laboratoriemålingene etter baseline.

⁸ Korrigerte kalsiumverdier ble benyttet for denne parameteren.

⁹ Ingen tilgjengelig gradering i henhold til CTCAE.

¹⁰ Forhøyet lipase ble rapportert hos 23,8 % av voksne pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg i EPIK-P2.

* I EPIK-P3 fortsatte 40 pasienter behandling med alpelisib i en prospektiv periode. Ytterligere sikkerhetsdata fra 3-årsanalysen av EPIK-P3 sin prospektive periode, med en ytterligere median eksponeringsvarighet på 39,1 måneder (område: 17-42 måneder), viste ingen ytterligere bivirkninger eller klinisk relevante laboratorieavvik.

Bivirkninger som ble rapportert utenfor den undersøkte sikkerhetspopulasjonen i EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. Frekvenskategorier er estimert fra EPIK-P2-studien i henhold til SmPC Guideline 2009 section 4.8, *Adverse reactions from spontaneous reporting*.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Hos pasienter i de retrospektive journalgjennomgangsstudiene som opplevde minst ett tilfelle av diaré (10/57), var median tid til diaré av enhver grad 61,3 uker (område: 3,3 til 123,1 uker) og 12,4 uker (område: 2,4 til 133,4 uker) hos henholdsvis voksne og pediatriske pasienter. Grad 2 diaré (høyeste grad) ble rapportert hos 2,6 % av pediatriske pasienter. 11,1 % av voksne pasienter fikk behandling med legemidler mot diaré for å håndtere symptomer (se pkt. 4.2).

Hos pediatriske pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien som opplevde minst ett tilfelle av diaré (25/89), var median tid til diaré av enhver grad 14,1 uker (område: 0,1 til 71,1 uker). Grad 2 og grad 3 diaré ble rapportert hos henholdsvis 3,4 % og 1,1 % pasienter. Grad 3 var den høyeste graden. 13,5 % av pediatriske pasienter fikk behandling med legemidler mot diaré for å håndtere symptomer (se pkt. 4.2).

Alopesi

Hos voksne pasienter i de retrospektive journalgjennomgangsstudiene som opplevde minst ett tilfelle av alopesi (3/18), var median tid til alopesi av enhver grad 31,6 uker (område: 13,0 til 34,0 uker). Hos voksne pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien, ble alopesi rapportert hos 36,3 % av pasienter behandlet med den ikke-anbefalte dosen av alpelisib på 125 mg.

Hos pediatriske pasienter i den kliniske fase II-intervensjonsstudien som opplevde minst ett tilfelle av alopesi (11/89), var median tid til alopesi av enhver grad 40,4 uker (område: 3,6 til 110,6 uker).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningene assosiert med overdosering ved kreftbehandling er i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen til alpelisib og inkluderer hyperglykemi, kvalme, asteni og utslett.

Behandling

Generell symptomatisk behandling og støttetiltak bør igangsettes i alle tilfeller av overdose hvor nødvendig. Det finnes ingen spesifikk antidot mot Vioice.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, fosfatidylinositol-3-kinasehemmere (PI3K), ATC-kode: L01EM03

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -spesifikk klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-hemmer. "Gain-of-function"-mutasjoner i genet som koder den katalytiske α -delen av PI3K (PIK3CA), fører til aktivering av PI3K α og AKT-signalering, celletransformasjon og dannelse av tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Somatiske aktiveringsmutasjoner i PIK3CA, som medfører en mosaikkgenotype, er blitt funnet å indusere et spektrum av overvekst og misdannelser som omfatter en bred gruppe av klinisk gjenkjennelige tilstander kjent som PROS.

Klinisk effekt og sikkerhet

EPIK-P1

Vijoice ble evaluert i en retrospektiv journalgjennomgangsstudie med 57 pasienter i alderen 2 år og eldre med PROS som fikk behandling med Vijoice som del av et compassionate use-program. Egnede pasienter hadde kliniske manifestasjoner på PROS som var vurdert av behandlende lege til å være alvorlige eller livstruende med behov for behandling. Pasientene hadde også dokumentert mutasjon i PIK3CA-genet.

EPIK-P1 inkluderte 18 voksne pasienter hvor den anbefalte dosen av Vijoice var 250 mg. Studien inkluderte også 39 pediatriske pasienter (fra 2 til < 18 år), hvorav 35 mottok den anbefalte startdosen av Vijoice på 50 mg. Tjuefem prosent (25,6 %) av de pediatriske pasientene trengte minst én doseøkning av Vijoice i løpet av studien.

Ved studieinkludering hadde pasientene en medianalder på 14 år (område: 2 til 50 år). 19,3 % av pasientene var 2 til < 6 år, 21,1 % var 6 til < 12 år, 28,1 % var 12 til < 18 år og 31,6 % var ≥ 18 år. 57,9 % var kvinner. Av de inkluderte pasientene hadde 93,0 % medfødt overvekst og 7,0 % hadde overvekst med tidlig debut i barndommen. Pasientene hadde heterogene manifestasjoner på PROS som inkluderte medfødt lipomatøs overvekst, vaskulære misdannelser, epidermale nevi, skoliose/skjelett/ryggmargsanomalisyndrom ("congenital lipomatous overgrowth vascular malformations, epidermal nevi and scoliosis/skeletal/spinal anomalies syndrome", CLOVES; 73,7 %), megalencefali-kapillær misdannelse-polymikrogyri ("megalencephaly-capillary malformation polymicrogyria", MCAP; 14,0 %), Klippel-Trenaunay syndrom (KTS; 8,8 %), facialet infiltrerende lipomatose (FIL; 5,3 %), megalencefali-kapillær malformasjon (MCM; 1,8 %) og andre (3,5 %). Syv prosent (7,0 %) av pasientene hadde samtidig manifestasjon av CLOVES og MCAP.

Median eksponeringsvarighet for Vijoice var 18,1 måneder (område: 3,4 til 49,9 måneder) hos alle pasienter, 19,2 måneder (område: 8 til 49,9 måneder) hos voksne pasienter, og 18 måneder (område: 3,4 til 41,8 måneder) hos pediatriske pasienter. Syttini prosent (78,9 %) av alle pasienter, 83,3 % av alle voksne pasienter og 76,9 % av alle pediatriske pasienter fikk behandling med Vijoice i mer enn 12 måneder.

Det primære endepunktet for effekt for studien var andelen pasienter med radiologisk respons ved uke 24. Dette ble fastslått gjennom en uavhengig sentral radiologisk evaluering (ICRR), definert ved oppnåelse av ≥ 20 % reduksjon fra baseline i summen av målbart mållesjonsvolum (1 til 3 lesjoner), forutsatt at ingen av de individuelle mållesjonene hadde ≥ 20 % økning fra baseline og i fravær av progresjon i ikke-mållesjoner og ved fravær av nye lesjoner.

Ytterligere effektendepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), definert som tiden fra første dokumenterte respons fram til dato for første dokumenterte sykdomsprogresjon eller død av enhver årsak.

Effektresultater for voksne, pediatriske og alle pasienter er angitt i tabell 9. Primæranalysen ble utført på en undergruppe av effektpopulasjonen (N = 37) som bestod av 32 pasienter uten manglende respons ved uke 24 (fullstendig kasanalyse).

Tabell 9 Oppsummering av effektresultater i EPIK-P1

Effektparametre	Voksne pasienter	Pediatrike pasienter	Alle pasienter
Primæranalyse^{1,2}			
Respondere ved uke 24, % (n/N) ³	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
95 % KI	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Responsvarighet (DOR)			
Median i måneder (område)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 måneder	40	71	58
% ≥ 12 måneder	20	71	50
NR: Ikke nådd			
+: sensurert observasjon			
¹ Ved baseline hadde 81 % av pasientene 1 mållesjon, 16 % hadde 2 mållesjoner og 3 % hadde 3 mållesjoner.			
² Basert på ICRR.			

To pediatrike pasienter trengte kirurgi som følge av klinisk sykdomsprogresjon (ikke bekreftet radiologisk) etter uke 24. Ingen pasienter utviklet en ny lesjon i løpet av studien mens de fikk behandling med Vioice. 91,2 % av alle pasienter (88,9 % voksne pasienter og 92,3 % pediatrike pasienter) fikk fremdeles behandling med Vioice ved slutten av studien.

EPIK-P3

EPIK-P3 er en åpen multisenter, fase II-intervensjonsstudie (innledet av en retrospektiv ikke-intervensjonell periode) hos voksne og pediatrike pasienter med alvorlig eller livstruende komplikasjoner fra PROS som fikk behandling med Vioice som del av et compassionate use-program, deltok i EPIK-P1 og fortsatte å få behandling med alpelisib etter at EPIK-P1 var avsluttet. Dette var hovedsakelig en sikkerhetsstudie som inkluderte enkelte effektresultater som sekundære endepunkter. Median eksponeringsvarighet for Vioice var 6,7 år (område: 0,4 til 9,5).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vioice i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling mot PROS som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til alpelisib filmdrasjerte tabletter ble undersøkt hos pasienter fra 2 års alder med PROS, ved daglig oral dosering fra 50 mg til 250 mg i ikke-fastende tilstand.

Absorpsjon

Median tid til høyeste plasmakonsentrasjon (T_{maks}) var 3 timer etter oral administrering av alpelisib sammen med mat. Ved høye doser påvirkes absorpsjonen av alpelisib av mat, og Vioice bør administreres umiddelbart etter mat til omtrent samme tid hver dag (se pkt. 4.2 og 6.6).

Relativ biotilgjengelighet

Det har ikke blitt påvist at en knust filmdrasjert tablett, administrert som oral suspensjon i vann, har samme biotilgjengelighet som en intakt filmdrasjert tablett. I en komparativ studie av relativ biotilgjengelighet ved en dose på 300 mg anbefalt til kreftbehandling, viste imidlertid den knuste suspensjonen liknende eksponering som de intakte tablettene (C_{maks} ratio 1,00; AUC ratio 0,96). Dette indikerer ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i eksponering.

I ikke-fastende tilstand, etter et fettfattig, lavkolorisk (LFLC)-måltid, er alpelisib 50 mg granulat bioekvivalent med alpelisib 50 mg filmdrasjerte tabletter. Dette indikerer at ved administrering med mat er det ingen klinisk relevant forskjell i absorpsjonshastighet og -grad av alpelisib mellom disse to legemiddelformene.

Effekt av mat

Absorpsjonen av alpelisib ved høye doser påvirkes av mat. Etter en oral enkeltdose på 300 mg alpelisib hos voksne friske frivillige som anbefalt til kreftbehandling, sammenlignet med fastende tilstand, økte et fettrikt, høykolorisk (HFHC) måltid AUC_{inf} med 73 % og C_{maks} med 84 %, og et fettfattig, lavkolorisk (LFLC) økte AUC_{inf} med 77 % og C_{maks} med 145 %. Økning i gastrointestinal oppløselighet forårsaket av gallen som utskilles som respons på inntak av mat, uavhengig av fett- eller kaloriinnhold i måltidet, er en potensiell årsak til effekten av mat.

Ingen klinisk relevant effekt av mat på alpelisibs farmakokinetikk ble observert etter en oral enkeltdose på 50 mg alpelisib granulater administrert med et LFLC-måltid, sammenlignet med administrering i fastende tilstand.

Distribusjon

Alpelisib har en moderat proteinbinding, med en fri fraksjon på 10,8 % uavhengig av konsentrasjon. Alpelisib ble distribuert likt mellom røde blodceller og plasma, med en gjennomsnittlig blod-til-plasma-ratio *in vivo* på 1,03. Siden alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, er ikke gjennomtrengning av blod-hjernebarrieren forventet. Distribusjonsvolumet for alpelisib ved steady-state etter oral dosering (V_{ss}/F) ble estimert, ved farmakokinetisk populasjonsmodell, til omtrent 136 liter hos en referansepasient med PROS (kvinne, normal nyrefunksjon, 61 kg).

Biotransformasjon

In vitro-studier viser at dannelsen av hydrolysemetabolitten BZG791 ved kjemisk og enzymatisk amidhydrolyse var primær metaboliseringsmekanisme, fulgt av CYP3A4-mediert hydroksylering. Hydrolyse av alpelisib forekommer systemisk ved både kjemisk nedbrytning og enzymatisk hydrolyse via rikt uttrykte, høykapasitetsenzymene (esteraser, amidaser, kolinesterase) som ikke er begrenset til leveren. CYP3A4 medierte metabolitter og glukuronider utgjorde ~ 15 % av dosen, og BZG791 utgjorde ~ 40-45 % av dosen. Resten av dosen, som ble funnet som uendret alpelisib i urin og feces, ble enten utskilt som alpelisib eller ikke absorbert.

Eliminasjon

Halveringstiden til alpelisib ble estimert ved farmakokinetisk populasjonsmodell til å være 7,7 timer hos en referansepasient med PROS (kvinne, normal nyrefunksjon, 61 kg).

I en massebalansestudie med mennesker ble alpelisib og dets metabolitter primært funnet i feces (81,0 %) etter oral administrering, som alpelisib, eller metabolisert til BZG791. Utskillelse i urin er liten (13,5 %), med uendret alpelisib (2 %). Etter administrering av en oral enkeltdose [^{14}C]-alpelisib ble 94,5 % av totalt administrert radioaktivitet gjenfunnet innen 8 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken var lineær når det gjaldt dose og tid for doser mellom 30 og 450 mg ved inntak etter et måltid. Eksponering for alpelisib (AUC) ved steady-state etter gjentatt dosering er kun marginalt høyere enn etter en enkeltdose, med en gjennomsnittlig akkumulering på 1,3 til 1,5 med et daglig doseringsregime.

Metabolsk interaksjon

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

En legemiddelinteraksjonsstudie hvor gjentatte doser av alpelisib 300 mg ble administrert samtidig med en enkeltdose av substrater sensitive for CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), viste at det ikke er noen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Dataene for CYP2B6-substratet (bupropion) kommer fra en liten prøvestørrelse, og bør tolkes med forsiktighet.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gjentatt dosering av alpelisib 300 mg ved steady-state hos friske frivillige, økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos pasienter med langtkomne solide tumorer med det sensitive CYP3A4- og P-gp-substratet everolimus, reduserte AUC med 11,2 %. Ingen klinisk signifikant endring forventes som et resultat av legemiddelinteraksjon med CYP3A4-substrater.

CYP3A4-induktorer

I en legemiddelinteraksjonsstudie, hvor alpelisib ble administrert samtidig med rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, ble det bekreftet en klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom alpelisib og sterke CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

Transportørbasert interaksjon

Basert på *in vitro*-data, kan det ikke utelukkes at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) inhiberer den renale organiske aniontransportøren OAT3 hos pasienter ved terapeutiske doser.

Alpelisib viste kun svak hemming *in vitro* av de rikt uttrykte efflukstransportørene (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-transportørene ved leverens innløp (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og SLC-transportørene i nyrene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Siden ubundne systemiske steady-state-konsentrasjoner (eller konsentrasjonene ved leverens innløp) av både terapeutisk dose og maksimal tolerert dose er signifikant lavere enn de eksperimentelt bestemte ubundne hemmingskonstanter eller IC_{50} , vil hemmingen ikke medføre klinisk signifikans. På grunn av høye alpelisibkonsentrasjoner i intestinallumen kan en virkning på intestinalt P-gp og BCRP ikke fullstendig utelukkes.

Spesielle populasjoner

Effekt av alder og kjønn

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, viser at effektene av alder og kjønn på den systemiske eksponeringen for alpelisib ikke forventes å kreve dosejustering.

Effekt av kroppsvekt

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS indikerer at alpelisib sin tilsynelatende clearance og distribusjonsvolum øker med kroppsvekten. Lavere kroppsvekt er dermed forbundet med høyere systemisk eksponering, mens høyere kroppsvekt er forbundet med lavere eksponering ved den samme dosen. Basert på tilgjengelige data anses ikke omfanget av effekten å være klinisk relevant og nødvendiggjør ikke dosejustering hos voksne pasienter med PROS.

Pediatrisk populasjon (under 18 år)

Hos pediatriske pasienter med PROS indikerer observerte farmakokinetiske data ved steady-state en klar effekt av kroppsvekt på eksponeringen for alpelisib. Hos pediatriske pasienter fra 6 til < 18 år behandlet med 50 mg alpelisib én gang daglig ble gjennomsnittlig steady-state AUC_{24h} redusert fra ca. 7 250 ng·h/ml hos pasienter på < 30 kg til 2 540 ng·h/ml hos pasienter på ≥ 60 kg (≈ 65 % reduksjon), mens gjennomsnittlig $C_{maks,ss}$ ble redusert fra ca. 747 ng/ml til 300 ng/ml (≈ 60 % reduksjon).

Farmakokinetikken til alpelisib hos pediatriske pasienter under 2 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med kreft og pasienter med PROS, som inkluderte 174 kreftpasienter fra 65 år eller eldre, med maksimalalder på 87 år, forventes det ikke at alder har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for eldre pasienter med PROS.

Rase/etnisitet

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 542 hvite pasienter, 107 asiatiske pasienter, 12 svarte eller afroamerikanske pasienter, 21 pasienter med annen rase og 15 pasienter av ukjent rase, indikerer at rase ikke har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib.

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 105 pasienter med spansk eller latinamerikansk etnisitet, 523 pasienter uten spansk eller latinamerikansk etnisitet og 69 pasienter med ukjent etnisitet, antyder at etnisitet ikke har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for alpelisib.

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie hos voksne pasienter med normal eller nedsatt leverfunksjon antyder at moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon har ingen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var maksimal eksponering for alpelisib sammenlignbar med den hos friske pasienter (C_{maks} GMR [geometrisk gjennomsnittlig ratio] = 1,00) og total eksponering for alpelisib var omtrent 26 % høyere (AUC_{last} GMR = 1,26, AUC_{inf} GMR = 1,25).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av data fra voksne kreftpasienter og voksne og pediatriske pasienter med PROS, som inkluderte 433 pasienter med normal nyrefunksjon ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ ml/min), 198 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($eGFR$ 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / ($CLcr$ 60 til < 90 ml/min), og 66 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR$ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²), indikerer at lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ikke har noen effekt på eksponeringen for alpelisib som ville krevet dosejustering. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering

De fleste effektene sett for alpelisib var relatert til den farmakologiske aktiviteten til alpelisib som en p110 α -spesifikk hemmer av PI3K-signalveien, slik som påvirkningen av glukosehomeostasen som fører til hyperglykemi, og risiko for økt blodtrykk. Organene mest utsatt for bivirkninger var benmarg og lymfevev, pankreas og noen reproduksjonsorganer hos begge kjønn. I 4- eller 13-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering, initiert hos 8 til 10 uker gamle rotter, ble degenerative effekter observert i fortenner og epifyseskiver i bein. I 4-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering var eksponeringsnivåer, ved nivå uten observerte bivirkninger ("No Observed Adverse Effect Level", NOAEL), 1,3 og 2,5 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) hos voksne og pediatriske pasienter ved den anbefalte dosen på henholdsvis 250 mg/dag og 50 mg/dag. I 13-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering, var eksponeringsnivåer 0,2 og 0,3 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) ved anbefalt dose på 250 mg/dag og 50 mg/dag hos henholdsvis voksne og pediatriske pasienter. Effektene på benmarg, epifyseskiver i bein, fortenner og lymfevev var generelt reversible ved seponering av behandlingen. Effekten på pankreas og reproduksjonsorganer ble ikke fullstendig reversert, men det ble sett en tendens til reversjon. I eksplorative studier utført hos rotter ble det observert inflammatoriske endringer i hud. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble bivirkninger observert ved klinisk relevante doser basert på AUC.

Kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi

In vitro hemming av hERG-kanaler (IC₅₀ på 9,4 μ M, tilsvarende ca. 4,2 μ g/ml fritt legemiddel) ble vist ved konsentrasjoner ~21 ganger og ~31 ganger høyere enn estimert maksimal (topp) plasmakonsentrasjon av ubundet alpelisib hos mennesker ved anbefalte maksimaldoser av alpelisib for voksne og barn på henholdsvis 250 mg/dag (voksne) eller 50 mg/dag (2 til 5 år). Ingen relevant elektrofysiologisk effekt ble sett hos hunder.

Karsinogenitet og gentoksisitet

En 2-årig karsinogenitetsstudie utført på rotter, viste at alpelisib ikke var karsinogent når det ble administrert daglig med oral sonde i doser på opptil 4 mg/kg (omtrent 0,3 ganger den kliniske eksponeringen hos pasienter ved den høyeste anbefalte dosen på 250 mg/dag basert på AUC).

Resultatene fra standard *in vitro* gentoksisitetsstudier med alpelisib var negative. Alpelisib var ikke gentoksisisk i en toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotter hvor mikronukleusanalyse var integrert. Eksponeringsnivåene var opptil omtrent 2,6 og 5,0 ganger den estimerte eksponeringen (AUC) hos mennesker ved anbefalt dose på henholdsvis 250 mg/dag og 50 mg/dag.

Reproduksjonstoksitet

Embryoføtale utviklingsstudier på rotter og kaniner har vist at oral administrering av alpelisib under organogenesen induserte embryotoksitet, føtotoksitet og teratogenitet. Hos rotter og kaniner ble det sett en økning i forekomsten av pre- og postimplantasjonstap, redusert fødselsvekt og økt forekomst av føtale abnormaliteter (forstørret hjerneventrikel, nedsatt forbening og skjelettmisdannelser) etter prenatal eksponering for alpelisib. Dette ble observert ved lavere eksponering enn den gjennomsnittlige eksponeringen forventet hos voksne pasienter behandlet med 250 mg/dag, og indikerer en potensiell klinisk relevans.

I en toksisitetstudie med gjentatt dosering hos rotter ble bivirkninger observert på reproduksjonsorganer, som vaginal- eller livmoratrofi og brunstsyklusvariasjoner hos rotter, reduksjon i vekt av prostata og testikler hos rotter og hunder, og prostataatrofi hos hunder ved klinisk relevante doser basert på AUC.

I fertilitetsstudier utført hos hann- og hunnrotter ble liknende effekter observert. Hos hunnrotter ble det observert en økning i pre- og postimplantasjonstap, som medførte redusert antall implantasjonssteder og levende embryoer, ved eksponeringsnivåer (AUC) på omtrent to ganger den anbefalte dosen til voksne på 250 mg/dag. Hos hannrotter ble fertilitets- og reproduksjonsevnen, inkludert sædcelletall og -motilitetsparametre, ikke påvirket ved eksponeringsnivåer tilsvarende estimert eksponering (AUC) hos mennesker ved den anbefalte dosen til voksne på 250 mg/dag. Ved eksponeringsnivåer (AUC) på eller under dosen til voksne på 250 mg/dag ble imidlertid vekten til aksessoriske kjertler (sædblære, prostata) redusert og korrelerte mikroskopisk med atrofi og/eller redusert sekresjon for henholdsvis prostata og sædblære.

Fototoksitet

I en *in vitro* fototoksitetstest i Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen fra mus ble det ikke identifisert relevant fototoksitetspotensiale for alpelisib.

Studier hos juvenile dyr

I en 9 ukers toksisitetsstudie hos juvenile rotter, initiert hos 7-dager gamle dyr, medførte NOAEL på 6 mg/kg/dag i et lavere eksponeringsnivå (AUC) enn hos pediatrike pasienter ved den anbefalte dosen på 50 mg/dag. Ved en dose på 20 mg/kg/dag (2,2 til 4,2 ganger estimert eksponering [AUC] hos pediatrike pasienter ved den anbefalte dosen på 50 mg/dag), ble negative og ikke-reversible effekter på nyrene observert. Disse inkluderte minimal til moderat økt avleiring av vaskulært/perivaskulært ekstracellulær matriks i små kar og minimal til moderat degenerasjon/regenerasjon av tubuli i nyrepapill og -marg. Ved slutten av tilhelingsperioden ble det tilsvarende observert minimalt høyere konsentrasjoner av ureanitrogen. Basert på sammenlikning av postnatal nyreutvikling mellom artene, forventes ikke disse effektene forventes derfor å ikke være klinisk relevante for pasienter som er 2 år og eldre.

I tillegg ble lavere kroppsvekt, redusert vektøkning, forsinket kjønnsmodning hos hanner og reduserte femurlengder observert ved 20 mg/kg/dag. Ingen histopatologiske funn i beinvev (inkludert epifyseskiver) ble rapportert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Mannitol (E 421)
Natriumstivelseglykolat
Hypromellose (E 464)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i original dosepose for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer av PET/Al/PE (polyetylentereftalat/aluminium/polyetylen)-folie.

Hver pakning inneholder 28 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for tilberedning og administrering av granulat til oral bruk

For pasienter som er forskrevet en daglig dose på 50 mg, bør Vioice-granulat administreres på en av følgende måter:

- Hell innholdet av en dosepose direkte på tungen og svelg med ca. 50 til 150 ml vann. Ved behov skylles munnen med ekstra vann og svelges for å sikre at ingen partikler forblir i munnen.
- Hell innholdet av en dosepose i en kopp. Tilsett 5 til 15 ml drikke (kun vann, melk eller eplejuice) eller bløt mat (kun eplepuré eller yoghurt) og administrer blandingen umiddelbart. Skyll koppen med ca. 10 til 40 ml av den samme drikken eller maten. Administrer blandingen umiddelbart og sikre at hele dosen er administrert. Hvis det gjenstår partikler, gjenta inntil hele dosen er administrert.
- Kast blandingen dersom den ikke administreres innen 2 timer etter tilberedning.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av granulat med ernæringssonde

For pasienter som ikke kan svelge, kan Vioice administreres med en ernæringssonde. Vioice granulat bør administreres via en nasogastrisk sonde av silikon eller polyuretan på 8-12 Fr diameter (maksimal sondelengde vurdert: 160 cm) eller via en gastrisk sonde av silikon på 12-24 Fr diameter (maksimal sondelengde vurdert: 3,5 cm) (se pkt. 4.2).

Vioice-granulat bør tilberedes og administreres på følgende måte:

- Hell innholdet av én dosepose i en kopp. Tilsett 20 ml vann og rør med en skje inntil en blanding oppnås. Tilbered blandingen med kun vann.
- Etter tilberedning skal blandingen umiddelbart trekkes opp fra koppen i en sprøyte og administreres via en ernæringssonde.
- Etter granulatene er administrert via ernæringssonde, tilsett ca. 20 ml vann i den samme koppen. Rør væsken med samme skje for å resuspendere gjenværende partikler. Trekk opp innholdet i koppen til samme sprøyte, og administrer via ernæringssonden. Gjenta dette steget hvis det gjenstår partikler.
- Kast blandingen dersom den ikke administreres innen 60 minutter etter tilberedning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2042/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere bekrefte effekt, sikkerhet og farmakokinetikken av alpelisib i behandling av voksne og pедиатriske pasienter med PIK3CA-relatert overvekstspektrum (PROS), skal innehaver av markedsføringstillatelsen fremlegge endelige resultater fra den enkeltarmet, fase II-studien CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31. desember 2032

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 50 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 tabletter
28-dagers bruk for en **daglig dose på 50 mg**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vijoice 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL PAKNING SOM INNEHOLDER 50 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta én tablett rett etter mat på den angitte dagen.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 125 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 tabletter
28-dagers bruk for en **daglig dose på 125 mg**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Vijoice 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL PAKNING SOM INNEHOLDER 125 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vijoice 125 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta én tablett rett etter mat på den angitte dagen.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter
Vijoice 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28-dagers bruk for en **daglig dose på 250 mg**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2042/003

28 filmdrasjerte tabletter med 50 mg + 28 filmdrasjerte tabletter med
200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERBRETT TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vijoice 50 mg tabletter
Vijoice 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta begge tablettene i den fargede raden rett etter mat på den angitte dagen.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 50 MG GRANULAT I DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vijoice 50 mg granulat i dosepose
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 50 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat i dosepose

28 doseposer
28-dagers bruk for en daglig dose på 50 mg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i original dosepose for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2042/004 28 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Vijoice 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vijoice 50 mg granulater
alpelisib
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vijoice 50 mg filmdrasjerte tabletter
Vijoice 125 mg filmdrasjerte tabletter
Vijoice 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vijoice er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vijoice
3. Hvordan du bruker Vijoice
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vijoice
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vijoice er og hva det brukes mot

Hva Vijoice er

Vijoice inneholder virkestoffet alpelisib, som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hemmere.

Hva Vijoice brukes mot

Vijoice brukes til å behandle voksne, ungdom og barn fra 2 års alder med alvorlig eller livstruende PIK3CA-relatert overvektspektrum (PROS). PROS omfatter et bredt spekter av sjeldne sykdommer som forårsaker ukontrollert overvekst av deler av kroppen på grunn av spesielle endringer (mutasjoner) i et gen som kalles PIK3CA.

Dette genet fører til produksjon av et protein som får kroppens celler til å vokse og formere seg. Endringene i genet gjør at proteinet fungerer unormalt, som medfører at celler vokser og formerer på en unormal måte.

Hvordan Vijoice virker

Vijoice virker ved å blokkere virkningen av enzymer (proteiner) kalt fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymene hjelper unormale celler til å vokse og formere seg. Ved å blokkere denne virkningen kan Vijoice redusere ukontrollert vekst og spredning av unormale celler og hjelpe til med å redusere overdreven vekst av vev og tegn og symptomer på sykdommen hos pasienter.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan Vijoice virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Vioice

Følg alle instruksjoner fra legen nøye, siden de kan være forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Bruk ikke Vioice

- dersom du er allergisk overfor alpelisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Spør legen din om råd hvis du tror du er allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vioice.

Hvis du har hatt noen av følgende tilstander før behandling med Vioice, kontakt lege eller apotek:

- hvis du har eller har hatt en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert
 - o Stevens-Johnsons syndrom (SJS, en svært alvorlig reaksjon med influensalignende symptomer og smertefullt utslett som påvirker hud, munn, øyne og kjønnsorganer),
 - o erythema multiforme (EM, en hudreaksjon som forårsaker røde flekker eller felter på huden. De kan se ut som en skyteskive med mørkerødt i midten og lysere røde ringer rundt),
 - o legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, en hudreaksjon kombinert med feber, hevelse i ansiktet, forstørrede lymfeknuter, og nyre- eller leverskade) eller
 - o toksisk epidermal nekrolyse (TEN, en alvorlig hudreaksjon. Mulige symptomer inkluderer rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud, feber, utslett).
- hvis du har eller har hatt høyt blodsukkernivå eller diabetes (eller tegn på høyt blodsukker, som overdreven tørste og tørr munn, hyppig vannlating, at du produserer større mengder urin enn normalt, tretthet, kvalme, økt appetitt ledsaget av vekttap).

Hvis du opplever noen av følgende tilstander under behandlingen med Vioice, kontakt lege eller apotek umiddelbart:

- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pusteproblemer, piping i brystet, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelse i ansikt eller hals, blå misfarging av lepper, tunge eller hud (kan være tegn på alvorlige allergiske reaksjoner).
- Nye eller endring i pusteproblemer, som vanskelig eller smertefull pusting, hoste, rask pust, blå misfarging av lepper, tunge eller hud, hikke (mulige tegn på ikke-smittsom lungebetennelse (pneumonitt) eller lungebetennelse (pneumoni)).
- Økt tørste og tørr munn, hyppig vannlating, tretthet, økt appetitt ledsaget av vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, søtlig lukt av ånden, pustevansker og tørr eller rødmende hud. Dette kan være tegn på forhøyet blodsukker (hyperglykemi) og dets komplikasjoner.
- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud noen ganger ledsaget av feber (mulige tegn på en av de følgende hudsykdommene: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Kraftig diaré, sterke magesmerter eller slimete eller blodig avføring. Dette kan være tegn på tykktarmsbetennelse (kolitt).

Det kan være nødvendig for legen å behandle disse symptomene, midlertidig avbryte behandlingen, redusere dosen eller avslutte behandlingen med Vioice permanent (se "Hvor mye Vioice du skal ta" i avsnitt 3).

Pass på at du sjekker blodsukkeret ditt regelmessig før, under og etter behandlingen med Vioice.

- Legen vil gi deg råd om hvordan, når og hvor du skal ta blodprøver før og regelmessig under behandlingen med Vioice for å overvåke blodsukkernivået. Avhengig av blodprøvesvarene kan legen forskrive et legemiddel for å senke blodsukkernivået, avbryte behandlingen midlertidig eller redusere dosen med Vioice, eller avbryte behandlingen med Vioice permanent.

- Behandling med Vijoice kan bare startes opp hvis blodsukkernivået er passende, da Vijoice kan øke blodsukkeret (hyperglykemi). Dette kan være en alvorlig tilstand som krever behandling.
- Hvis du har enkelte tilstander før behandlingsstart med Vijoice, som høyt blodsukkernivå, diabetes, overvekt, eller er over 75 år, vil blodsukkeret ditt overvåkes hyppigere i løpet av de første ukene av behandlingen med Vijoice. Deretter skal det tas blodprøver minst én gang i måneden avhengig av blodsukkernivået.

Barn og ungdom

Vijoice skal ikke brukes av barn under 2 år. Langtidseffekten av Vijoice på vekst og utvikling hos barn fra 2 år og ungdom er ikke kjent.

Andre legemidler og Vijoice

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder spesielt:

- ciklosporin, et legemiddel brukt til å påvirke immunsystemet
- rifampicin, et legemiddel til behandling av tuberkulose og noen andre alvorlige infeksjoner
- karbamazepin og fenytoin, legemidler til behandling av anfall eller krampeanfall
- Johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel til behandling av depresjon og andre tilstander

Spør lege eller apotek hvis du er usikker på om du bruker et av legemidlene listet opp ovenfor.

Graviditet

Vijoice bør ikke brukes av kvinner som er, eller kan være, gravide. Vijoice kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er en fertil kvinne, vil legen spørre deg om du er gravid og, hvis nødvendig, ta en graviditetstest før oppstart av behandling med Vijoice.

Amming

Det er ukjent om Vijoice blir skilt ut i morsmelk. Du bør derfor ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 1 uke etter siste dosen.

Prevensjonsråd for kvinner

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Vijoice. Det er ikke kjent om Vijoice reduserer virkningen av hormonelle prevensjonsmidler. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, skal du i tillegg bruke en barrieremetode. Spør lege om egnede prevensjonsmetoder. Snakk med lege umiddelbart hvis du tror du er blitt gravid etter at du startet behandlingen med Vijoice.

Prevensjonsråd for menn

Under behandling og i minst 1 uke etter siste dose, skal mannlige pasienter bruke kondom under samleie med kvinnelige partnere som kan bli gravide. Hvis en partner til en mannlig pasient mistenker at hun har blitt gravid i mannens behandlingstid, skal hun umiddelbart informere lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen med Vijoice kan føre til tretthet eller tåkesyn. Du bør derfor være forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner mens du behandles med Vijoice.

Vijoice inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vioice

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye Vioice du skal ta

Den vanlige startdosen av Vioice for voksne er 250 mg én gang daglig. Den vanlige startdosen av Vioice for ungdom og barn (2 år og eldre) er 50 mg én gang daglig. Legen vil avgjøre hvilken dose som er den riktige for deg.

Antall tabletter som skal tas, avhenger av dosen som er skrevet ut til deg:

- 50 mg dose: én 50 mg tablett
- 125 mg dose: én 125 mg tablett
- 250 mg dose: én 200 mg tablett og én 50 mg tablett

Avhengig av hvordan kroppen din reagerer på behandlingen med Vioice, kan legen måtte endre dosen med Vioice (se avsnitt 2). Det er svært viktig at du følger legens instruksjoner. Hvis du har visse bivirkninger, kan legen be deg endre til en lavere dose, avbryte behandlingen en stund eller avslutte behandlingen.

Når du skal ta Vioice

Vioice-tabletter kommer i pakninger som inneholder blisterbrett. Hvert blisterbrett viser deg hvilke(n) tablett(er) som du skal ta på hver ukedag. Følg instruksjonene på blisterbrettet.

Ta Vioice én gang daglig rett etter et måltid. Ta Vioice til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske når du skal ta legemiddelet.

Hvordan ta Vioice

Vioice-tablettene skal svelges hele. De skal ikke tygges eller deles før de svelges. Du skal ikke svelge en tablett som er knust, sprukket eller skadet på andre måter fordi det kan føre til at du ikke tar hele dosen. Hvis du ikke kan svelge tabletter, kan Vioice tas som en suspensjon (blandet med vann) på følgende måte:

- Legg Vioice-tabletten(e) i en kopp med 50 til 150 ml vann og la stå i ca. 5 minutter før knusing.
Bruk kun vann.
- Knus tabletten(e) med en skje og rør for å løse opp. Blandingen vil være uklar og tablettbiter kan være til stede.
- **Svelg blandingen umiddelbart.**
- Tilsett ca. 20 til 50 ml vann i den samme koppen og rør med den samme skjeen. Drikk alt innhold i koppen for å sørge for at hele dosen tas. Gjenta dette steget om nødvendig.
- Kast gjenværende Vioice-suspensjon som ikke er inntatt innen 60 minutter etter tilberedning.

Administrering av Vioice med ernæringssonde

For pasienter som ikke kan svelge Vioice som tabletter eller suspensjon, kan Vioice gis via enkelte ernæringssonder. Legen vil bestemme type ernæringssonde. Tablettene må tilberedes til en suspensjon (blandet med vann) på følgende måte:

- Legg Vioice-tabletten(e) i en kopp med 40 ml vann og la stå i ca. 5 minutter før knusing. **Bruk kun vann.**
- Knus tabletten(e) med en skje og rør til det løses opp. Blandingen vil være uklar og tablettbiter kan være til stede.
- Etter tilberedning skal suspensjonen umiddelbart trekkes opp fra koppen i en sprøyte og gis via en ernæringssonde.
- Tilsett ca. 40 ml vann i den samme koppen og rør med den samme skjeen. Trekk opp alt innhold i koppen til den samme sprøyten, og gi via ernæringssonden. Gjenta dette steget hvis det er igjen tablettbiter i sprøyten eller koppen.
- Kast gjenværende Vioice-suspensjon som ikke er administrert innen 60 minutter etter tilberedning.

Hvor lenge skal Vioice tas

Ta Vioice så lenge legen din sier du skal gjøre det.

Dette er en langtidsbehandling som kan vare i flere måneder eller år. Legen vil regelmessig sjekke tilstanden din for å sjekke at behandlingen har den ønskede effekten.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke Vioice.

Dersom du tar for mye av Vioice

Pasienter som har tatt for mange Vioice-tabletter, har opplevd effekter som er kjente bivirkninger av Vioice, inkludert høyt blodsukknivå, kvalme, tretthet og utslett. Hvis du ved et uhell har tatt for mange tabletter, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt legemidlet ditt, kontakt lege eller sykehus umiddelbart for råd. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Vioice

Hvis du glemmer å ta en dose med Vioice, kan du fremdeles ta den, rett etter et måltid, i opptil 9 timer etter at du skulle ha tatt den. Hvis du husker det mer enn 9 timer etter at du skulle ha tatt den, hopp over dosen den dagen. Ta neste dose som planlagt neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du kaster opp etter en dose av Vioice

Hvis du kaster opp etter å ha tatt Vioice-tablett(er), ikke ta flere tabletter før neste planlagte dose.

Dersom du avbryter behandling med Vioice

Hvis du avbryter behandlingen, kan sykdommen din forverres. Ikke slutt med Vioice med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av Vioice.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å bruke dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart dersom du får noen alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

- Høyt blodsukknivå, også kalt hyperglykemi. Mulige symptomer inkluderer: overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengder urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap

Vanlige (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*):

- Alvorlige allergiske reaksjoner. Mulige tegn inkluderer: utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pustevansker, pipende pust, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelser i ansikt og/eller svelg, blå misfarging av lepper, tunge eller hud

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er inkludert i listen nedenfor. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige, kontakt lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Diaré
- Oppkast
- Munnsår eller sår med tannkjøttbetennelse (stomatitt)

- Kvalme
- Magesmerter
- Utslett
- Hudbetennelse med utslett (dermatitt)
- Tørr hud
- Hårtap og tynnere hår (alopesi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

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

Under behandlingen med Vioice kan noen blodprøveresultater være unormale, se nedenfor:

Svært vanlige:

- Lavt nivå av fosfor eller kalsium i blodet (reduert fosfor, redusert kalsium)
- Høyt nivå av kreatinin eller sukker i blodet (økt kreatinin, økt glukose)
- Høyt nivå i blodet av glykosylert hemoglobin (en markør på blodsukkernivået de siste 8 til 12 ukene)
- Høyt nivå av enzymet lipase i blodet (økt lipase)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vioice

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller det ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vioice

- Virkestoffet i Vioice er alpelisib.
- Hver Vioice 50 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg alpelisib.
- Hver Vioice 125 mg filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg alpelisib.
- Hver Vioice 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), mannitol (E 421), natriumstivelseglykolat (se avsnitt 2 “Vioice inneholder natrium”), hypromellose (E 464), magnesiumstearat (E 470b).

- Filmbrasjering: Hypromellose (E 464), rødt jernoksid (gjelder kun for styrkene 50 mg og 200 mg) og gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), makrogol (E 1521), talkum (E 553b).

Hvordan Vioice ser ut og innholdet i pakningen

Vioice 50 mg filmbrasjerte tabletter er lysegule, runde tabletter, merket med “C7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig diameter: 7 mm.

Vioice 125 mg filmbrasjerte tabletter er mørkegule, ovale tabletter, merket med “Y7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 13 mm x 6 mm.

Vioice 200 mg filmbrasjerte tabletter er svakt gule, ovale tabletter, merket med “CL7” på den ene siden og “NVR” på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 16 mm x 7 mm

Vioice leveres som filmbrasjerte tabletter i blisterpakning. Vioice finnes i følgende pakningsstørrelser:

- Pakninger som inneholder 50 mg filmbrasjerte tabletter (for pasienter på 50 mg daglig dose)
 - Pakninger til 28-dagers bruk: 28 filmbrasjerte tabletter.
- Pakninger som inneholder 125 mg filmbrasjerte tabletter (for pasienter på 125 mg daglig dose)
 - Pakninger til 28-dagers bruk: 28 filmbrasjerte tabletter.
- Pakninger som inneholder 50 mg og 200 mg filmbrasjerte tabletter (for pasienter på 250 mg daglig dose)
 - Pakninger til 28-dagers bruk: 56 filmbrasjerte tabletter (28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vijoice 50 mg granulat i dosepose alpelisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vijoice er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vijoice
3. Hvordan du bruker Vijoice
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vijoice
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vijoice er og hva det brukes mot

Hva Vijoice er

Vijoice inneholder virkestoffet alpelisib, som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hemmere.

Hva Vijoice brukes mot

Vijoice brukes til å behandle voksne, ungdom og barn fra 2 års alder med alvorlig eller livstruende PIK3CA-relatert overvekstspektrum (PROS). PROS omfatter et bredt spekter av sjeldne sykdommer som forårsaker ukontrollert overvekst av deler av kroppen på grunn av spesielle endringer (mutasjoner) i et gen som kalles PIK3CA.

Dette genet fører til produksjon av et protein som får kroppens celler til å vokse og formere seg. Endringene i genet gjør at proteinet fungerer unormalt, som medfører at celler vokser og formerer på en unormal måte.

Hvordan Vijoice virker

Vijoice virker ved å blokkere virkningen av enzymer (proteiner) kalt fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymene hjelper unormale celler til å vokse og formere seg. Ved å blokkere denne virkningen kan Vijoice redusere ukontrollert vekst og spredning av unormale celler og hjelpe til med å redusere overdreven vekst av vev og tegn og symptomer på sykdommen hos pasienter.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan Vijoice virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Vioice

Følg alle instruksjoner fra legen nøye, siden de kan være forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Bruk ikke Vioice

- dersom du er allergisk overfor alpelisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Spør legen din om råd hvis du tror du er allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vioice.

Hvis du har hatt noen av følgende tilstander før behandling med Vioice, kontakt lege eller apotek:

- hvis du har eller har hatt en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert
 - o Stevens-Johnsons syndrom (SJS, en svært alvorlig reaksjon med influensalignende symptomer og smertefullt utslett som påvirker hud, munn, øyne og kjønnsorganer),
 - o erythema multiforme (EM, en hudreaksjon som forårsaker røde flekker eller felter på huden. De kan se ut som en skyteskive med mørkerødt i midten og lysere røde ringer rundt),
 - o legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, en hudreaksjon kombinert med feber, hevelse i ansiktet, forstørrede lymfeknuter, og nyre- eller leverskade) eller
 - o toksisk epidermal nekrolyse (TEN, en alvorlig hudreaksjon. Mulige symptomer inkluderer rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud, feber, utslett).
- hvis du har eller har hatt høyt blodsukkernivå eller diabetes (eller tegn på høyt blodsukker, som overdreven tørste og tørr munn, hyppig vannlating, at du produserer større mengder urin enn normalt, tretthet, kvalme, økt appetitt ledsaget av vekttap).

Hvis du opplever noen av følgende tilstander under behandlingen med Vioice, kontakt lege eller apotek umiddelbart:

- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pusteproblemer, piping i brystet, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelse i ansikt eller hals, blå misfarging av lepper, tunge eller hud (kan være tegn på alvorlige allergiske reaksjoner).
- Nye eller endring i pusteproblemer, som vanskelig eller smertefull pusting, hoste, rask pust, blå misfarging av lepper, tunge eller hud, hikke (mulige tegn på ikke-smittsom lungebetennelse (pneumonitt) eller lungebetennelse (pneumoni)).
- Økt tørste og tørr munn, hyppig vannlating, tretthet, økt appetitt ledsaget av vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, søtlig lukt av ånden, pustevansker og tørr eller rødmende hud. Dette kan være tegn på forhøyet blodsukker (hyperglykemi) og dets komplikasjoner.
- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud noen ganger ledsaget av feber (mulige tegn på en av de følgende hudsykdommene: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Kraftig diaré, sterke magesmerter eller slimete eller blodig avføring. Dette kan være tegn på tykktarmsbetennelse (kolitt).

Det kan være nødvendig for legen å behandle disse symptomene, midlertidig avbryte behandlingen, redusere dosen eller avslutte behandlingen med Vioice permanent (se "Hvor mye Vioice du skal ta" i avsnitt 3).

Pass på at du sjekker blodsukkeret ditt regelmessig før, under og etter behandlingen med Vioice.

- Legen vil gi deg råd om hvordan, når og hvor du skal ta blodprøver før og regelmessig under behandlingen med Vioice for å overvåke blodsukkernivået. Avhengig av blodprøvesvarene kan legen forskrive et legemiddel for å senke blodsukkernivået, avbryte behandlingen midlertidig eller redusere dosen med Vioice, eller avbryte behandlingen med Vioice permanent.

- Behandling med Vijoice kan bare startes opp hvis blodsukkernivået er passende, da Vijoice kan øke blodsukkeret (hyperglykemi). Dette kan være en alvorlig tilstand som krever behandling.
- Hvis du har enkelte tilstander før behandlingsstart med Vijoice, som høyt blodsukkernivå, diabetes, overvekt, eller er over 75 år, vil blodsukkeret ditt overvåkes hyppigere i løpet av de første ukene av behandlingen med Vijoice. Deretter skal det tas blodprøver minst én gang i måneden avhengig av blodsukkernivået.

Barn og ungdom

Vijoice skal ikke brukes av barn under 2 år. Langtidseffekten av Vijoice på vekst og utvikling hos barn fra 2 år og ungdom er ikke kjent.

Andre legemidler og Vijoice

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder spesielt:

- ciklosporin, et legemiddel brukt til å påvirke immunsystemet
- rifampicin, et legemiddel til behandling av tuberkulose og noen andre alvorlige infeksjoner
- karbamazepin og fenytoin, legemidler til behandling av anfall eller krampeanfall
- Johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel til behandling av depresjon og andre tilstander

Spør lege eller apotek hvis du er usikker på om du bruker et av legemidlene listet opp ovenfor.

Graviditet

Vijoice bør ikke brukes av kvinner som er, eller kan være, gravide. Vijoice kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er en fertil kvinne, vil legen spørre deg om du er gravid og, hvis nødvendig, ta en graviditetstest før oppstart av behandling med Vijoice.

Amming

Det er ukjent om Vijoice blir skilt ut i morsmelk. Du bør derfor ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 1 uke etter siste dosen.

Prevensjonsråd for kvinner

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Vijoice. Det er ikke kjent om Vijoice reduserer virkningen av hormonelle prevensjonsmidler. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, skal du i tillegg bruke en barrieremetode. Spør lege om egnede prevensjonsmetoder. Snakk med lege umiddelbart hvis du tror du er blitt gravid etter at du startet behandlingen med Vijoice.

Prevensjonsråd for menn

Under behandling og i minst 1 uke etter siste dose, skal mannlige pasienter bruke kondom under samleie med kvinnelige partnere som kan bli gravide. Hvis en partner til en mannlig pasient mistenker at hun har blitt gravid i mannens behandlingstid, skal hun umiddelbart informere lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen med Vijoice kan føre til tretthet eller tåkesyn. Du bør derfor være forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner mens du behandles med Vijoice.

Vijoice inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vioice

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye Vioice du skal ta

Den vanlige startdosen av Vioice for voksne er 250 mg én gang daglig. Den vanlige startdosen av Vioice for ungdom og barn (2 år og eldre) er 50 mg én gang daglig. Legen vil avgjøre hvilken dose som er den riktige for deg.

For en forskrevet dose på 50 mg, ta én dosepose med 50 mg granulat.

Avhengig av hvordan kroppen din reagerer på behandlingen med Vioice, kan legen måtte endre dosen med Vioice (se avsnitt 2). Det er svært viktig at du følger legens instruksjoner. Hvis du har visse bivirkninger, kan legen be deg avbryte behandlingen en stund eller avslutte behandlingen.

Når du skal ta Vioice

Ta Vioice én gang daglig rett etter et måltid. Ta Vioice til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske når du skal ta legemiddelet.

Hvordan ta Vioice

Hver dosepose er til engangsbruk. Ikke bruk doseposen hvis forseglingen er brutt.

Ta Vioice-granulater på følgende måte:

- Hold doseposen med granulat med kuttelinjen øverst.
 - Rist doseposen forsiktig for å sørge for at Vioice-granulatet samles i nedre del av doseposen.
 - Bruk saks, åpne doseposen langs kuttelinjen.
 - Ta ut granulatet fra doseposen ved én av følgende måter:
 - Hell granulat fra en dosepose direkte på tungen. Bank lett på siden og toppen av doseposen, etter behov, for å sikre at den er helt tom. Svelg kun med ca. 50 til 150 ml vann. Hvis det er granulat igjen i munnen, skyll munnen med mer vann og svelg for å sikre at du har tatt hele dosen.
- eller**
- Hell granulat fra en dosepose i en kopp. Bank på siden og toppen av doseposen, etter behov, for å sikre at den er helt tom. Tilsett 5 til 15 ml drikke (kun vann, melk eller eplejuice) eller bløt mat (kun eplepuré eller yoghurt), og ta blandingen umiddelbart. Skyll koppen med ca. 10 til 40 ml av den samme drikken eller maten. Ta blandingen umiddelbart og sørg for at hele dosen tas. Gjenta dette steget inntil det er tomt for blandingen i koppen.

Administrering av Vioice med ernæringssonde

For pasienter som ikke kan svelge Vioice-granulat direkte eller som en mikstur, kan Vioice gis via enkelte ernæringssonder. Legen vil bestemme type ernæringssonde. Granulatet tilberedes på følgende måte:

- Hell granulat fra en dosepose i en kopp. Bank på siden og toppen av doseposen, etter behov, for å sikre at den er helt tom.
- Tilsett 20 ml vann i den samme koppen og rør med en skje. Trekk opp alt innhold i koppen til en sprøyte og gi via ernæringssonden. Gjenta dette steget inntil det er tomt for blandingen i koppen eller sprøyten.
- Kast gjenværende Vioice-blanding som ikke er administrert innen 60 minutter etter tilberedning.

Hvor lenge skap Vioice tas

Ta Vioice så lenge legen din sier du skal gjøre det.

Dette er en langtidsbehandling som kan vare i flere måneder eller år. Legen vil regelmessig sjekke tilstanden din for å sjekke at behandlingen har den ønskede effekten.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke Vijoice.

Dersom du tar for mye av Vijoice

Pasienter som har tatt for mye Vijoice-granulat, har opplevd effekter som er kjente bivirkninger av Vijoice, inkludert høyt blodsukkernivå, kvalme, tretthet og utslett. Hvis du ved et uhell har tatt for mye granulat, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt legemidlet ditt, kontakt lege eller sykehus umiddelbart for råd. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Vijoice

Hvis du glemmer å ta en dose med Vijoice, kan du fremdeles ta den, rett etter et måltid, i opptil 9 timer etter at du skulle ha tatt den. Hvis du husker det mer enn 9 timer etter at du skulle ha tatt den, hopp over dosen den dagen. Ta neste dose som planlagt neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du kaster opp etter en dose av Vijoice

Hvis du kaster opp etter å ha tatt Vijoice-granulat, ikke ta mer granulat før neste planlagte dose.

Dersom du avbryter behandling med Vijoice

Hvis du avbryter behandlingen, kan sykdommen din forverres. Ikke slutt med Vijoice med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av Vijoice.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å bruke dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart dersom du får noen alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

- Høyt blodsukkernivå, også kalt hyperglykemi. Mulige symptomer inkluderer: overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengder urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap

Vanlige (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*):

- Alvorlige allergiske reaksjoner. Mulige tegn inkluderer: utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pustevansker, pipende pust, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelser i ansikt og/eller svelg, blå misfarging av lepper, tunge eller hud

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er inkludert i listen nedenfor. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige, kontakt lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*):

- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Diaré
- Oppkast
- Munnsår eller sår med tannkjøttbetennelse (stomatitt)
- Kvalme
- Magesmerter
- Utslett
- Hudbetennelse med utslett (dermatitt)
- Tørr hud
- Hårtap og tynnere hår (alopesi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

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

Under behandlingen med Vioice kan noen blodprøveresultater være unormale, se nedenfor:

Svært vanlige:

- Lavt nivå av fosfor eller kalsium i blodet (reduert fosfor, redusert kalsium)
- Høyt nivå av kreatinin eller sukker i blodet (økt kreatinin, økt glukose)
- Høyt nivå i blodet av glykosylert hemoglobin (en markør på blodsukkernivået de siste 8 til 12 ukene)
- Høyt nivå av enzymet lipase i blodet (økt lipase)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vioice

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i original dosepose for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller det ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vioice

- Virkestoffet i Vioice er alpelisib.
- Hver Vioice 50 mg granulat i dosepose inneholder 50 mg alpelisib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - MikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), mannitol (E 421), natriumstivelseglykolat (se avsnitt 2 “Vioice inneholder natrium”), hypromellose (E 464), magnesiumstearat (E 470b).

Hvordan Vioice ser ut og innholdet i pakningen

Vioice 50 mg granulat i dosepose er hvit til nesten hvit lettflytende blanding av pulver og granulat i en dosepose.

Hver pakning inneholder 28 doseposer (28-dagers bruk for pasienter med en daglig dose på 50 mg).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).