

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vijoice 50 mg compresse rivestite con film
Vijoice 125 mg compresse rivestite con film
Vijoice 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vijoice 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di alpelisib.

Vijoice 125 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di alpelisib.

Vijoice 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di alpelisib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Vijoice 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, rotonda, di colore giallo chiaro, con bordi smussati e con impresso "C7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 7 mm di diametro.

Vijoice 125 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, ovaloide, di colore giallo scuro, con bordi smussati e con impresso "Y7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di dimensioni pari a circa 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, ovaloide, di colore giallo pallido, con bordi smussati e con impresso "CL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di dimensioni pari a circa 16 mm x 7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vijoice è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni con spettro di crescita eccessiva correlata al gene PIK3CA (PROS) severo o pericoloso per la vita che richiedono una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vijoice deve essere iniziato da un medico con esperienza nella gestione del PROS.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Vijoice nei pazienti adulti è di 250 mg assunta una volta al giorno. Il trattamento deve essere interrotto se si manifestano progressione di malattia, peggioramento dei sintomi correlati al PROS o tossicità inaccettabile, come valutato dal medico.

Popolazione pediatrica (da 2 a < 18 anni di età)

La dose raccomandata iniziale di Vijoice nei pazienti pediatrici è di 50 mg assunta una volta al giorno. Il trattamento deve essere interrotto se si manifestano progressione di malattia, peggioramento dei sintomi correlati al PROS o tossicità inaccettabile, come valutato dal medico.

Nei pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni, dopo 24 settimane di trattamento con Vijoice 50 mg una volta al giorno, si deve considerare un aumento della dose a 125 mg una volta al giorno per l'ottimizzazione della risposta (clinica/radiologica). Quando un paziente pediatrico compie 18 anni, si deve considerare un graduale aumento della dose fino a 250 mg. Gli aumenti della dose raccomandati per fascia di età sono elencati in Tabella 1.

Tabella 1 Livelli di dose raccomandata per la popolazione pediatrica (da 2 a < 18 anni di età)

Età del paziente (anni)	Dose iniziale	Incremento della dose
Da 2 a < 6	50 mg una volta al giorno	Non applicabile
Da 6 a < 18	50 mg una volta al giorno	125 mg una volta al giorno

Dimenticanza di dose

In caso di mancata assunzione di una dose, questa può essere assunta immediatamente dopo del cibo entro 9 ore dall'orario in cui viene assunto di solito. Se trascorrono più di 9 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. Il giorno successivo deve essere assunto alla solita ora.

Vomito

In caso di vomito in seguito all'assunzione della dose, il paziente non deve assumere un'altra dose quel giorno e deve riprendere lo schema posologico abituale dal giorno successivo alla solita ora.

Modifiche della dose

La gestione di reazioni avverse al farmaco severe o intollerabili (*Adverse Drug Reactions*, ADR) può richiedere la sospensione temporanea della dose, la riduzione e/o l'interruzione di Vijoice.

Le riduzioni di dose di Vijoice raccomandate per le ADRs nella popolazione adulta e pediatrica sono elencate nella Tabella 2.

Tabella 2 Raccomandazioni per la riduzione di dose di Vijoice per ADRs in pazienti adulti e pediatrici

Azione	Dose di Vijoice prima della riduzione	Dose ridotta di Vijoice
Pazienti adulti		
Prima riduzione di dose	250 mg una volta al giorno	125 mg una volta al giorno
Seconda riduzione di dose	125 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno
Pazienti pediatrici		
Riduzione di dose	125 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno
	50 mg una volta al giorno	Non applicabile

Vijoice deve essere interrotto negli adulti o nei pazienti pediatrici che non tollerano la dose di 50 mg al giorno.

Le Tabelle 3-6 riassumono le raccomandazioni per la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vijoice nella gestione di specifiche reazioni avverse. Il giudizio clinico del medico curante, compresa la conferma dei valori di laboratorio se ritenuto necessario, deve orientare il piano di gestione di ciascun paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio per il trattamento con Vijoice.

Iperglicemia

La consulenza di un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia deve essere sempre presa in considerazione ed è raccomandata per i pazienti prediabetici o quelli con una glicemia a digiuno (*fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l, indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 30 o età ≥ 75 anni.

Per i pazienti con diabete deve essere sempre consultato un diabetologo o un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.

Tabella 3 Modifica della dose e gestione dell'iperglicemia

Valori di FG ¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
La modifica e la gestione della dose devono essere basate esclusivamente sui valori FG (plasma/sangue).	
Grado 1 > ULN*- 160 mg/dl o > ULN-8,9 mmol/l	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vijoice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali ² .
Grado 2 > 160-250 mg/dl o > 8,9-13,9 mmol/l	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vijoice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali ² . Pazienti adulti: - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni con un'idonea terapia con antidiabetici orali^{2,3}, ridurre la dose di Vijoice di 1 livello di dosaggio e seguire le raccomandazioni specifiche per i valori del FG. Pazienti pediatrici: - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni con un'idonea terapia con antidiabetici orali^{2,3}, sospendere Vijoice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vijoice a 50 mg e seguire le raccomandazioni specifiche per i valori del FG.

Grado 3 > 250-500 mg/dl o > 13,9- 27,8 mmol/l	Sospendere Vioice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali² e prendere in considerazione altri medicinali antidiabetici come l'insulina³ per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia, secondo indicazione clinica. Somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione un trattamento appropriato (per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità). Pazienti adulti: • Se il FG diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. • Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, si raccomanda di consultare un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia. • Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni in seguito ad appropriata terapia antidiabetica^{2,3}, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice. Pazienti pediatrici: • Se il FG diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, riprendere Vioice a 50 mg. • Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, si raccomanda di consultare un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia per stabilire se il trattamento con Vioice deve essere ripreso o interrotto definitivamente. • Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni in seguito ad appropriata terapia antidiabetica^{2,3}, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice. • Se l'iperglicemia ritorna al grado ≥ 3, considerare l'interruzione definitiva di Vioice.
Grado 4 > 500 mg/dl o > 27,8 mmol/l	Sospendere Vioice. Iniziare o intensificare un'appropriata terapia antidiabetica^{2,3} (somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione una terapia appropriata [per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità]), ricontrollare FG entro 24 ore e secondo indicazione clinica. • Se il FG diminuisce a ≤ 500 mg/dL o $\leq 27,8$ mmol/L, seguire le raccomandazioni specifiche per il valore di FG di grado 3. • Se il FG è confermato a > 500 mg/dl o > 27,8 mmol/l, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice.
*ULN: limite superiore della norma ¹ I livelli di glicemia a digiuno (FG) corrispondono alla classificazione dell'iperglicemia secondo la CTCAE Versione 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi). ² Deve essere iniziata la somministrazione di opportuni medicinali antidiabetici, come metformina, in pazienti ≥ 10 anni o inibitori SGLT2 o insulino sensibilizzanti (come i tiazolidindioni o gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4), in pazienti adulti, e devono essere seguite le raccomandazioni sui dosaggi e sulla titolazione della dose riportate nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto insieme alle linee guida locali per il trattamento del diabete. ³ Come raccomandato nell'uso compassionevole, l'insulina può essere usata per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia. Tuttavia, ciò può non essere necessario nella maggior parte dei casi di iperglicemia indotta da alpelisib, data la breve emivita di alpelisib e la previsione che i livelli di glucosio si normalizzeranno dopo la sospensione di Vioice.	

Eruzione cutanea

All'inizio del trattamento con Vioice si può considerare la somministrazione profilattica di antistaminici orali. Inoltre, gli antistaminici sono raccomandati per gestire i sintomi di eruzione cutanea.

Il trattamento con corticosteroidi topici deve essere iniziato ai primi segni di eruzione cutanea e i corticosteroidi sistemici devono essere presi in considerazione in caso di eruzioni cutanee da moderate a severe. In base alla gravità dell'eruzione cutanea, può essere necessaria la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vioice, come descritto nella Tabella 4. Se la diagnosi risulta essere una reazione avversa cutanea severa (SCAR), Vioice deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4 Modifica della dose e gestione dell'eruzione cutanea

Grado¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici²
Tutti i gradi	Si deve sempre prendere in considerazione la consultazione di un dermatologo.
Grado 1 (< 10% BSA* con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare un trattamento con corticosteroidi topici. Prendere in considerazione l'aggiunta di un trattamento antistaminico orale per gestire i sintomi. Se l'eruzione cutanea attiva non è migliorata entro 28 giorni di un appropriato trattamento, si devono aggiungere corticosteroidi sistemici a basso dosaggio.
Grado 2 (10-30% BSA con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi topici e antistaminici orali. Prendere in considerazione un trattamento con corticosteroidi sistemici a basso dosaggio. Se l'eruzione cutanea migliora al grado ≤ 1 entro 10 giorni, i corticosteroidi sistemici possono essere interrotti.
Grado 3 (per es. eruzione cutanea severa che non risponde alla gestione medica) (> 30% BSA con tossicità cutanea attiva)	Sospendere Vioice e iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi topici/sistemici e antistaminici orali. Pazienti adulti: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg mentre viene continuato il trattamento con antistaminici orali o interrompere definitivamente Vioice. - Interrompere definitivamente Vioice se: - Gli antistaminici erano in corso al momento dell'insorgenza dell'eruzione cutanea e la loro dose non può essere aumentata - L'eruzione cutanea ritorna al grado ≥ 3
Grado 4 (per es. condizioni cutanee severe come formazione di bolle/vescicole o esfoliazione) (qualsiasi % di BSA associata a sovrainfezione estesa, con indicazione di antibiotici per via endovenosa; conseguenze potenzialmente fatali)	Interrompere definitivamente Vioice.
*BSA: area di superficie corporea (body surface area)	
¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0	
² Gli antistaminici somministrati prima della comparsa dell'eruzione cutanea possono ridurre l'incidenza e la severità dell'eruzione.	

Diarrea o colite

Nei pazienti pediatrici, si deve prendere in considerazione la consultazione con un medico esperto nel trattamento delle condizioni gastrointestinali.

Tabella 5 Modifica della dose e gestione della diarrea o colite

Grado¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
Grado 1	Non è richiesta alcuna modifica della dose di Vioice. Iniziare una terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica.
Grado 2	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento a grado ≤ 1 , quindi riprendere Vioice allo stesso livello di dose. Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata e monitorare come clinicamente indicato. Pazienti adulti²: • Per grado ≥ 2 ricorrente, sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici²: • Per grado ≥ 2 ricorrente, sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice a 50 mg.
Grado 3	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1 . Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica. Pazienti adulti^{2,3}: • Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici^{2,3}: • Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg o interrompere definitivamente Vioice. • Per grado ≥ 3 ricorrente, considerare l'interruzione definitiva di Vioice.
Grado 4	Interrompere definitivamente Vioice ³ .
¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0. ² Per colite di grado 2 e 3, considerare un trattamento addizionale come gli steroidi. ³ Per diarrea di grado 3 e 4 i pazienti devono essere gestiti secondo gli standard di cura locali, compreso il monitoraggio degli elettroliti, la somministrazione di medicinali antiemetici e antidiarroici e/o l'integrazione di liquidi ed elettroliti, secondo indicazione clinica.	

Tabella 6 Modifica della dose e gestione di altre tossicità (escluse iperglicemia, eruzione cutanea e diarrea o colite)

Grado ¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
Grado 1 o 2	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare un'appropriata terapia medica e monitorare secondo indicazione clinica ^{2,3,4,5} .
Grado 3	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1 . Pazienti adulti^{2,3}: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici^{4,5}: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg o interrompere definitivamente Vioice. - Se l'ADR ritorna al grado ≥ 3, considerare l'interruzione definitiva di Vioice. - Prendere in considerazione un consulto con un medico qualificato con competenze specifiche nel campo della ADR interessata.
Grado 4	Interrompere definitivamente Vioice.
¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0 ² Per l'aumento della bilirubina totale di grado 2 in pazienti adulti, sospendere la dose di Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 . Se il miglioramento si verifica in ≤ 14 giorni, riprendere allo stesso livello di dosaggio. Se il miglioramento si verifica in > 14 giorni, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. ³ Per la pancreatite di grado 2 e 3 in pazienti adulti, sospendere la dose di Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 e riprendere al successivo livello di dosaggio più basso. È permessa una sola riduzione della dose. Se la tossicità si ripresenta, interrompere definitivamente Vioice. ⁴ Per l'aumento della bilirubina totale di grado 2 nei pazienti pediatrici, sospendere Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1 . Se il miglioramento si verifica in ≤ 14 giorni, riprendere allo stesso livello di dosaggio. Se il miglioramento si verifica in > 14 giorni, riprendere Vioice a 50 mg (nei pazienti in trattamento con dosi di 125 mg o 50 mg). ⁵ Per la pancreatite di grado 2 e 3 in pazienti pediatrici, sospendere Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 e riprendere Vioice a 50 mg. Se la tossicità si ripresenta, interrompere definitivamente Vioice.	

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del regime posologico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in questa popolazione perché non sono disponibili dati clinici.

Compromissione epatica

In base ad uno studio sulla compromissione epatica in partecipanti adulti con funzionalità epatica normale o compromessa, non occorre adeguare la dose nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente classe di Child-Pugh A, B o C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In base a analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione in pazienti adulti con cancro e in pazienti adulti e pediatrici con PROS, non è necessario adeguare la dose nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr da 60 a < 90 ml/min) o moderata (eGFR da 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2). Si deve esercitare cautela nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²), in quanto non si ha esperienza con alpelisib in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vioice nei bambini di età < 2 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Vijoice è per uso orale. Deve essere assunto subito dopo i pasti, circa alla stessa ora ogni giorno (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse devono essere ingerite intere (non devono essere masticate, o suddivise prima dell'ingestione) o somministrate come sospensione orale in pazienti che non riescono a deglutire le compresse (vedere paragrafo 6.6).

Le compresse di Vijoice che risultano rotte, incrinare o comunque danneggiate al momento dell'apertura della scatola contenente i blister non devono essere usate.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, Vijoice può essere somministrato tramite un sondino per alimentazione. Le compresse rivestite devono essere preparate come sospensione e somministrate tramite un sondino nasogastrico in silicone o poliuretano di diametro 5-12 Fr o tramite un sondino gastrico in silicone di diametro 12-24 Fr (vedere paragrafo 6.6).

Forma farmaceutica alternativa

Vijoice è disponibile anche in granulato in bustina da 50 mg. Vijoice granulato deve essere usato solo per raggiungere la dose di 50 mg; bustine multiple o una bustina parziale di granulato non devono essere usati.

Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per Vijoice 50 mg granulato in bustina.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità (compresa la reazione anafilattica)

Nei pazienti trattati con Vijoice sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (comprese reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema), manifestatesi con sintomi che comprendevano, tra gli altri, dispnea, vampate di calore, eruzione cutanea, febbre o tachicardia (vedere paragrafo 4.8). Vijoice deve essere definitivamente sospeso e non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità gravi. Deve essere tempestivamente iniziato un trattamento adeguato.

Reazioni avverse cutanee severe (SCARs)

Sono state riportate reazioni cutanee severe inclusa sindrome di Stevens Johnson (SIS), eritema multiforme (EM), necrolisi epidermica tossica (NET) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e queste possono manifestarsi in pazienti trattati con Vijoice.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con storia di SCARs.

I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCARs (per es. prodromi della febbre, sintomi simil-influenzali, lesioni delle mucose o eruzione cutanea progressiva). Se sono presenti segni o sintomi di SCARs, Vijoice deve essere interrotto fino a che non sarà stata stabilita l'eziologia della reazione. Si raccomanda di consultare un dermatologo.

Se viene confermata una SCARs, Vijoice deve essere sospeso definitivamente. Vijoice non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto precedenti SCARs. Se non viene confermata una SCAR, possono essere necessari una modifica della dose di Vijoice, un trattamento con corticosteroidi topici o sistemici o con un antistaminico orale come descritto nella Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Nei pazienti trattati con Vioice è stata osservata iperglicemia severa, in alcuni casi associata a sindrome iperglicemica iperosmolare nonchetosica (*Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati alcuni casi di chetoacidosi con esito fatale nei pazienti trattati con alpelisib in ambito oncologico.

Lo stato diabetico e pre-diabetico al basale, il BMI al basale ≥ 30 e l'età al basale ≥ 75 anni sono risultati essere fattori di rischio per l'iperglicemia nei pazienti trattati con alpelisib in ambito oncologico.

Poiché l'iperglicemia può avere un esordio rapido dopo l'inizio del trattamento, si raccomanda un auto-monitoraggio frequente nelle prime 4 settimane e soprattutto entro le prime 2 settimane di trattamento, secondo indicazione clinica. Nella Tabella 7 è raccomandato uno specifico programma di monitoraggio della FG.

Tutti i pazienti devono essere istruiti su come modificare il proprio stile di vita in modo da ridurre l'iperglicemia (per es. restrizioni alimentari e attività fisica).

Tabella 7 Programma di monitoraggio della FG

	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di FG* e HbA1c in tutti i pazienti trattati con Vioice	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di FG e HbA1c nei pazienti diabetici, prediabetici, con BMI ≥ 30 o età ≥ 75 trattati con Vioice
Allo screening, prima di iniziare il trattamento con Vioice	Misurare FG, HbA1c, e ottimizzare i livelli glicemici del paziente (vedere Tabella 3).	
Dopo aver iniziato il trattamento con Vioice	Monitorare/auto-monitorare FG almeno una volta a settimana per le prime 2 settimane, successivamente almeno una volta ogni 4 settimane e come clinicamente indicato secondo le istruzioni di un professionista sanitario ¹ .	Monitorare/auto-monitorare FG più frequentemente almeno per le prime 2 settimane di trattamento. Poi continuare il monitoraggio di FG con la frequenza necessaria per la gestione della iperglicemia secondo le istruzioni di un professionista sanitario ¹ .
	L'HbA1c deve essere monitorata ogni 3 mesi come clinicamente indicato.	
Se l'iperglicemia si sviluppa dopo l'inizio del trattamento con Vioice	Monitorare regolarmente FG, come da standard di cura locale e almeno fino a che la glicemia a digiuno non diminuisca a livelli normali.	
	Durante il trattamento con farmaci antidiabetici continuare il monitoraggio di FG almeno una volta alla settimana per 8 settimane, in seguito una volta ogni 2 settimane e monitorare la FG secondo le istruzioni di un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia.	
*FG: glicemia a digiuno		
¹ Tutto il monitoraggio del glucosio deve essere eseguito a discrezione del medico secondo indicazione clinica.		

I pazienti devono essere avvisati dei segni e sintomi dell'iperglicemia (per es. sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina maggiore del solito, aumento dell'appetito con calo ponderale).

La sicurezza di Vioice in pazienti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2 non controllato non è stata stabilita. I pazienti con storia di diabete mellito possono richiedere un trattamento intensificato del diabete e devono essere monitorati attentamente.

In base alla gravità dell'iperglicemia, può essere richiesta la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vioice, come illustrato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

Sono stati segnalati casi di polmonite, compresi casi gravi di polmonite/malattia polmonare interstiziale acuta, in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e questi possono manifestarsi in pazienti trattati con Vioice. I pazienti devono essere avvisati di segnalare tempestivamente eventuali nuovi sintomi respiratori o il loro peggioramento. Nei pazienti che presentano nuovi sintomi respiratori o un loro peggioramento o nei quali si sospetti una polmonite, il trattamento con Vioice deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve essere valutato per confermare la polmonite. Si deve prendere in considerazione una diagnosi di polmonite non infettiva nei pazienti che presentano segni e sintomi respiratori non specifici come ipossia, tosse, dispnea o infiltrati interstiziali all'esame radiologico e nei quali sono state escluse cause infettive, neoplastiche e di altro tipo mediante idonei esami diagnostici. Il trattamento con Vioice deve essere interrotto definitivamente in tutti i pazienti con polmonite confermata.

Diarrea o colite

E' stata riportata diarrea severa e conseguenze cliniche, come disidratazione e danno renale acuto e colite in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e queste possono manifestarsi in pazienti trattati con Vioice.

I pazienti devono essere monitorati per la diarrea e altri sintomi di colite, come dolore addominale e muco o sangue nelle feci. In base alla severità della diarrea o colite, Vioice può richiedere la sospensione, la riduzione o l'interruzione definitiva della dose, come descritto nella Tabella 5 (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere avvisati di iniziare il trattamento antidiarroico, aumentare i liquidi per via orale e informare il proprio medico se si verificano diarrea o altri sintomi di colite durante l'assunzione di Vioice. I pazienti con colite potrebbero richiedere un trattamento aggiuntivo, come steroidi ad azione enterica e/o sistemica.

Donne in età fertile / Contraccezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare sistemi contraccettivi efficaci durante la terapia con alpelisib e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con alpelisib. Poiché attualmente non è noto se l'alpelisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali dovrebbero usare anche un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

I soggetti maschili con partner sessuali che sono o che potrebbero essere in stato di gravidanza o che potrebbero restare incinte devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Vioice e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con alpelisib (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Gli oimpati a lungo termine di Vioice sulla crescita e sullo sviluppo nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni con PROS non sono conosciuti.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Inibitori della proteina di resistenza del carcinoma mammario (Breast cancer resistance protein, BCRP)

Alpelisib è un substrato della BCRP *in vitro*. La BCRP è coinvolta nel trasporto epatobiliare e nella secrezione intestinale di alpelisib, per cui l'inibizione della BCRP nel fegato e nell'intestino durante l'eliminazione può condurre ad un aumento dell'esposizione sistemica di alpelisib. Pertanto, si consiglia cautela e monitoraggio della tossicità durante il trattamento concomitante con inibitori della BCRP (ad es. ciclosporina).

Medicinali che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Agenti che riducono l'acidità

La co-somministrazione dell'antagonista del recettore H2 ranitidina in associazione a una singola dose orale di 300 mg di alpelisib raccomandato in ambito oncologico ha leggermente ridotto la biodisponibilità di alpelisib e ne ha diminuito l'esposizione complessiva. In presenza di un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (*low-fat low-calorie*, LFLC), l' AUC_{inf} è diminuita in media del 21% e il C_{max} del 36% con ranitidina. In assenza di cibo, l'effetto è stato più pronunciato, con una diminuzione del 30% dell' AUC_{inf} e del 51% del C_{max} con ranitidina rispetto al digiuno senza co-somministrazione di ranitidina. L'analisi PK di popolazione non ha mostrato un effetto significativo della co-somministrazione di agenti che riducono l'acidità, compresi gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti del recettore H2 e gli antiacidi, sulla farmacocinetica di alpelisib. Pertanto, alpelisib può essere somministrato in concomitanza con agenti che riducono l'acidità, a condizione che alpelisib venga assunto immediatamente dopo il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4

La somministrazione una volta al giorno di 600 mg di rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) per 7 giorni seguita dalla somministrazione concomitante di una singola dose orale di 300 mg di alpelisib al giorno 8, ha ridotto la C_{max} di alpelisib del 38% e l' AUC del 57% negli adulti sani (N=25). La co-somministrazione di rifampicina 600 mg una volta al giorno per 15 giorni con alpelisib 300 mg una volta al giorno a partire dal giorno 8 fino al giorno 15 ha ridotto la C_{max} di alpelisib allo steady state del 59% e l' AUC del 74%.

La co-somministrazione con un potente induttore del CYP3A4 riduce l' AUC di alpelisib, che può ridurre l'efficacia di alpelisib. La co-somministrazione di alpelisib con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni [iperico, *Hypericum perforatum*]) deve essere evitata e deve essere considerata la scelta di un medicinale concomitante alternativo, con potenziale minimo o nullo di indurre il CYP3A4.

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da alpelisib

Substrati del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Non è richiesto alcun adeguamento della dose quando alpelisib è co-somministrato con i substrati del CYP3A4 (per es. everolimus, midazolam), del CYP2C8 (ad esempio repaglinide), del CYP2C9 (ad esempio warfarin), del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo). Per il substrato del CYP2B6 (ad esempio bupropione), non sono stati osservati cambiamenti rilevanti nell'esposizione quando co-somministrato con alpelisib, tuttavia i risultati devono essere considerati con cautela a causa dei dati limitati (vedere paragrafo 5.2).

In uno studio di interazione farmacologica la co-somministrazione di alpelisib con everolimus, un substrato sensibile al CYP3A4, ha confermato che non vi sono interazioni PK clinicamente significative (diminuzione dell'AUC dell'11,2%) tra alpelisib e i substrati del CYP3A4. Non è stata osservata alcuna modifica nell'esposizione ad everolimus a dosi di alpelisib comprese tra 250 e 300 mg.

Nei soggetti sani, la co-somministrazione di un substrato del CYP2C9 (warfarin-S) con alpelisib ha aumentato l'esposizione a warfarin-S in media del 34% e del 19% rispettivamente per AUC_{inf} e C_{max} , rispetto alla somministrazione con warfarin-S da solo, il che indica che alpelisib è un inibitore debole del CYP2C9.

Sostanze che sono substrati dei trasportatori

Valutazioni *in vitro* hanno indicato che alpelisib (e/o il suo metabolita BZG791) ha il potenziale per inibire le attività dei trasportatori di farmaci OAT3 e BCRP e P-gp intestinali. Alpelisib deve essere usato con cautela in associazione con substrati sensibili a questi trasportatori che presentano un indice terapeutico ristretto poiché alpelisib può aumentare l'esposizione sistemica di questi substrati.

Contraccettivi ormonali

Non sono stati condotti studi clinici per la valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche tra alpelisib e i contraccettivi ormonali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti volontari sani e nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare sistemi contraccettivi efficaci durante la terapia con alpelisib e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento. Poiché attualmente non è noto se l'alpelisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali dovrebbero usare anche un metodo di barriera.

I soggetti maschili con partner sessuali che sono o che potrebbero essere in stato di gravidanza o che potrebbero restare incinte devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Vijoice e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di alpelisib in donne in gravidanza. Tuttavia, il meccanismo d'azione di alpelisib suggerisce un rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Vijoice non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con alpelisib.

Prima di iniziare il trattamento con Vijoice deve essere verificato lo stato di gravidanza dei soggetti femminili in età riproduttiva.

Allattamento

Non è noto se alpelisib sia escreto nel latte umano.

A causa delle potenziali gravi reazioni avverse nel neonato allattato al seno, si raccomanda alle donne di non allattare durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'assunzione dell'ultima dose di Vijoice.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di alpelisib sulla fertilità. In base agli studi di tossicità ripetuta e di fertilità condotti sugli animali, alpelisib può compromettere la fertilità nel maschio e nella femmina in età fertile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vijoice altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico sono stati osservati stanchezza e visione offuscata che possono verificarsi anche nei pazienti trattati con Vijoice. I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari qualora avvertissero stanchezza o avessero una visione offuscata durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti adulti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche, le reazioni avverse ai farmaci (*Adverse drugs reactions*, ADRs) più comuni (tutti i gradi) sono state iperglicemia (27,8%), diarrea (27,8%), mal di testa (22,2%), stomatite (16,7%), alopecia (16,7%), dermatite (16,7%), cute secca (16,7%) e nausea (11,1%). Le ADRs di grado 3-4 sono state fosfato ematico diminuito (11,1%), disidratazione (5,6%), creatinina ematica aumentata (5,6%) e glucosio aumentato (5,6%). Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state disidratazione (5,6%) e iperglicemia (5,6%). La ADR alopecia (tutti i gradi) ha portato alla riduzione della dose (5,6%). Le ADRs che hanno portato all'interruzione della dose (tutti i gradi) sono state vomito (5,6%), nausea (5,6%), secchezza della mucosa (5,6%) e mal di testa (5,6%).

Nei pazienti pediatrici arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche, le ADRs più comuni (tutti i gradi) sono state stomatite (23,1%) e diarrea (12,8%). Non sono state riportate ADRs di grado 3-4. Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state vomito (2,6%) e disidratazione (2,6%). Le ADRs che hanno portato all'interruzione della dose (tutti i gradi) sono state vomito (2,6%) e disidratazione (2,6%).

Le ADRs più comuni nei pazienti pediatrici arruolati nello studio interventistico di fase II (tutti i gradi) sono state dolore addominale (33,7%), mal di testa (30,3%), diarrea (28,1%) e vomito (24,7%). Le ADRs di grado 3-4 sono state lipasi aumentata (3,4%), appetito ridotto (1,1%) e diarrea (1,1%). Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state diarrea (1,1%), mal di testa (1,1%) e eruzione cutanea (1,1%). Le interruzioni di dose dovute a un'ADR si sono verificate nel 9,0% dei pazienti; le ADRs più comuni che hanno richiesto un'interruzione della dose sono state vomito (2,2%), eruzione cutanea (2,2%) e diarrea (2,2%). Le ADRs che hanno portato a una sospensione definitiva (tutti i gradi) sono state alopecia (2,2%) e appetito ridotto (1,1%).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse si basa su dati provenienti da studi retrospettivi di revisione a delle cartelle cliniche su 18 pazienti adulti e 39 pediatriche, trattati con alpelisib in un programma di uso compassionevole con una dose iniziale di 250 mg per i pazienti adulti e 50 mg per i pazienti pediatriche. La durata mediana dell'esposizione è stata di 42 mesi (intervallo: da 3,4 a 74,8 mesi). L'elenco delle reazioni avverse si basa anche sui dati di uno studio clinico interventistico di fase II su 89 pazienti pediatriche (che include 82 pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni e 7 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni), trattati con alpelisib con una dose iniziale di 50 mg, per una durata mediana di esposizione di circa 30 mesi. All'interno di ogni classe per sistemi e organi le ADRs sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti al primo posto. All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADRs sono presentate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, la relativa categoria di frequenza per ciascuna ADR è basata sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\,000$, < 1/100); rara ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000); molto rara (< 1/10\,000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 8 ADRs osservate nei pazienti che hanno ricevuto Vijoice

Reazioni avverse	EPIK-P1 e EPIK-P3* dati aggregati del periodo retrospettivo		EPIK-P2 ¹	Categoria a frequenza più alta tra pazienti adulti e pediatrici
	Pazienti adulti N = 18	Pazienti pediatrici N = 39	Pazienti pediatrici N = 89	
	Tutti i gradi n (%)	Tutti i gradi n (%)	Tutti i gradi n (%)	
Disturbi del sistema immunitario				
Ipersensibilità [#]	-	-	-	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Iperglicemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Molto comune
Appetito ridotto	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Molto comune
Disidratazione	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Comune
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Molto comune
Patologie gastrointestinali				
Diarrea	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Molto comune
Vomito	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Molto comune
Stomatite	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Molto comune
Nausea	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Molto comune
Dolore addominale	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Eruzione cutanea ³	-	-	10 (11,2)	Molto comune
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Molto comune
Cute secca	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Molto comune
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Molto comune
Acne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Comune
Prurito	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Secchezza della mucosa ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Comune

Esami diagnostici⁷				
Fosforo ematico diminuito	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Molto comune
Calcio ematico diminuito ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Molto comune
Creatinina ematica aumentata	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Molto comune
Emoglobina glicosilata aumentata ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Molto comune
Glucosio aumentato	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Molto comune
Lipasi aumentata ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Molto comune

Classificazione secondo CTCAE Versione 4.03.

¹ I dati relativi allo studio EPIK-P2 si riferiscono ad un periodo di trattamento con alpelisib che include pazienti pediatrici che hanno ricevuto almeno una dose di alpelisib, compresi pazienti che sono passati dal placebo ad alpelisib dopo le 16 settimane di controllo con il placebo.

² Iperglicemia: comprende iperglicemia, emoglobina glicosilata aumentata e glucosio ematico aumentato.

³ Eruzione cutanea: comprende eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare e eruzione cutanea papulare. L'eruzione cutanea è stata riportata nel 13,8% di pazienti adulti trattati in EPIK-P2 con una dose di alpelisib non raccomandata di 125 mg.

⁴ Dermatite: comprende dermatite, eruzione da farmaci ed eczema.

⁵ Acne: comprende acne e dermatite acneiforme.

⁶ Secchezza della mucosa: comprende bocca secca e secchezza vulvovaginale.

⁷ Le frequenze degli esami diagnostici riflettono la proporzione dei pazienti che hanno sperimentato misurazioni di laboratorio peggiori successive al basale.

⁸ I valori corretti di calcio sono stati usati per questo parametro.

⁹ Nessun grado CTCAE disponibile.

¹⁰ L'aumento della lipasi è stata riportata nel 23,8% dei pazienti adulti trattati in EPIK-P2 con una dose di alpelisib non raccomandata di 125 mg.

* Quaranta pazienti in EPIK-P3 hanno continuato a essere trattati con alpelisib in un periodo prospettico. Ulteriori dati di sicurezza derivanti dall'analisi triennale del periodo prospettico di EPIK-P3, con una durata mediana aggiuntiva di esposizione di 39,1 mesi (intervallo: 17-42 mesi), non hanno mostrato ulteriori ADRs o anomalie di laboratorio clinicamente rilevanti.

Reazioni avverse al farmaco segnalate al di fuori della popolazione di sicurezza di EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 considerata. La categoria di frequenza è stimata dallo studio EPIK-P2 secondo il paragrafo 4.8 delle linee guida SmPC 2009, *Reazioni avverse da segnalazioni spontanee*.

Descrizione di ADRs selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Nei pazienti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche che hanno avuto almeno un episodio di diarrea (10/57), il tempo mediano di insorgenza di diarrea di qualsiasi grado è stato rispettivamente di 61,3 settimane (intervallo: 3,3–123,1 settimane) negli adulti e di 12,4 settimane (intervallo: 2,4–133,4 settimane) nei pazienti pediatrici. La diarrea di grado 2 (grado massimo) è stata riportata nel 2,6% dei pazienti pediatrici. Medicinali antidiarroici sono stati utilizzati nell'11,1% dei pazienti adulti per gestire i sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti pediatrici arruolati nello studio clinico interventistico di fase II che hanno presentato almeno un episodio di diarrea (25/89), il tempo mediano fino all'insorgenza di diarrea di qualsiasi grado è stato di 14,1 settimane (intervallo: da 0,1 a 71,1 settimane). La diarrea di grado 2 e di grado 3 è stata riportata rispettivamente nel 3,4% e nell'1,1% dei pazienti. Il grado massimo è stato il grado 3. Medicinali antidiarroici sono stati utilizzati nel 13,5% dei pazienti pediatrici per gestire i sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Alopecia

Nei pazienti adulti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche che hanno sperimentato almeno un evento di alopecia (3/18), il tempo mediano di insorgenza di alopecia di qualsiasi grado è stato di 31,6 settimane (intervallo: da 13,0 a 34,0 settimane). Nei pazienti adulti arruolati nello studio clinico interventistico di fase II, trattati con una dose non raccomandata di alpelisib pari a 125 mg, l'alopecia è stata riportata nel 36,3% dei pazienti.

Nei pazienti pediatrici arruolati nello studio clinico interventistico di fase II che hanno presentato almeno un episodio di alopecia (11/89), il tempo mediano per l'insorgenza di alopecia di qualsiasi grado è stato di 40,4 settimane (intervallo: da 3,6 a 110,6 settimane).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse associate a sovradosaggio in ambito oncologico sono state coerenti con il profilo di sicurezza di alpelisib e hanno incluso iperglicemia, nausea, astenia ed eruzione cutanea.

Gestione

In tutti i casi di sovradosaggio, ove necessario, devono essere adottate misure generali sintomatiche e di supporto. Non esiste un antidoto noto per Vijoice.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, inibitori della Fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), codice ATC: L01EM03

Meccanismo di azione

Alpelisib è un inibitore della fosfatidilinositol-3-chinasi di classe I α -specifico (PI3K α). Le mutazioni "gain-of-function" del gene che codifica per la subunità α catalitica del PI3K (PIK3CA) conducono all'attivazione della via di segnalazione di PI3K α e AKT, alla trasformazione cellulare e alla generazione di tumori in modelli sia *in vitro* che *in vivo*.

È stato riscontrato che le mutazioni somatiche attivanti in PIK3CA, che portano ad un genotipo a mosaico, inducono uno spettro di iperaccrescimento e malformazioni comprendenti un ampio gruppo di disturbi clinicamente riconoscibili comunemente noti come PROS.

Efficacia e sicurezza clinica

EPIK-P1

Vijoice è stato valutato in uno studio retrospettivo di revisione delle cartelle cliniche su 57 pazienti di età pari o superiore ai 2 anni affetti da PROS che hanno ricevuto Vijoice come parte di un programma di uso compassionevole. I pazienti eleggibili avevano manifestazioni cliniche di PROS che erano state valutate dal medico curante come severe o pericolose per la vita, che richiedevano un trattamento e che avevano evidenza documentata di mutazione del gene PIK3CA.

EPIK-P1 includeva 18 pazienti adulti nei quali la dose raccomandata di Vijoice era di 250 mg. Lo studio includeva anche 39 pazienti pediatrici (dai 2 a < 18 anni di età) di cui 35 pazienti hanno ricevuto la dose iniziale raccomandata di Vijoice pari a 50 mg. Il 25,6% dei pazienti pediatrici ha richiesto almeno un aumento della dose di Vijoice durante lo studio.

All'arruolamento, i pazienti avevano un'età mediana di 14 anni (intervallo: da 2 a 50 anni). Il 19,3% di pazienti aveva da 2 a < 6 anni, il 21,1 aveva da 6 a < 12 anni, il 28,1% aveva dai 12 fino a < 18 anni ed il 31,6% aveva ≥ 18 anni di età; il 57,9% era di sesso femminile. Dei pazienti arruolati, il 93,0% manifestava un iperaccrescimento congenito ed il 7,0% aveva un iperaccrescimento a esordio nella prima infanzia. I pazienti avevano manifestazioni eterogenee di PROS inclusi sindrome da iperaccrescimento lipomatoso congenito con malformazioni vascolari, nevi epidermici e scoliosi/anomalie scheletriche/ spinali (CLOVES; 73,7%), megalencefalia-malformazione capillare-policomicrogiria (MCAP; 14,0%), sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS; 8,8%), lipomatosi infiltrante del volto (FIL; 5,3%), megalencefalia-malformazione capillare (MCM; 1,8%) e altre (3,5%). Il sette per cento (7,0%) dei pazienti presentava manifestazioni concomitanti di CLOVES e MCAP.

La durata mediana dell'esposizione a Vioice è stata di 18,1 mesi (intervallo: da 3,4 a 49,9 mesi) in tutti i pazienti, di 19,2 mesi (intervallo: da 8 a 49,9 mesi) nei pazienti adulti e di 18 mesi (intervallo: da 3,4 a 41,8 mesi) nei pazienti pediatrici. Il settantanove per cento (78,9%) di tutti i pazienti, 83,3% di pazienti adulti ed il 76,9% dei pazienti pediatrici hanno ricevuto Vioice per più di 12 mesi.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la proporzione di pazienti con risposta radiologica alla settimana 24 come valutato dalla revisione radiologica indipendente centrale (ICRR), definita come raggiungimento di una riduzione $\geq 20\%$ rispetto al basale nella somma del volume misurabile della lesione target (da 1 a 3 lesioni), a condizione che nessuna delle singole lesioni target avesse avuto un aumento $\geq 20\%$ rispetto al basale e in assenza di progressione delle lesioni non target e senza nuove lesioni.

Gli endpoint di efficacia aggiuntivi includevano la durata della risposta (DOR), definita come il periodo dal primo riscontro di risposta documentata fino alla data della prima progressione della malattia documentata o della morte per qualsiasi causa.

I risultati di efficacia per i pazienti adulti, i pazienti pediatrici e tutti i pazienti sono presentati in Tabella 9. L'analisi primaria è stata eseguita su un sottogruppo della popolazione di efficacia (N=37), comprendente 32 pazienti senza una risposta mancante alla settimana 24 (analisi dei casi completi).

Tabella 9 Riassunto dei risultati di efficacia in EPIK-P1

Parametri di efficacia	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici	Tutti i pazienti
Analisi primaria^{1, 2}			
Responders alla settimana 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
IC al 95%	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Durata della risposta (DOR)			
Mediana in mesi (range)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 mesi	40	71	58
% ≥ 12 mesi	20	71	50
NR: Non raggiunto			
+: osservazione censurata			
¹ Al basale, 81% dei pazienti aveva 1 lesione target, 16% aveva 2 lesioni target, e 3% aveva 3 lesioni target.			
² Come valutato da ICRR.			

Due pazienti (pediatrici) hanno richiesto un intervento chirurgico a causa della progressione clinica della malattia (non confermata radiologicamente) dopo la settimana 24. Nessun paziente ha sviluppato una nuova lesione durante il trattamento con Vioice durante lo studio. Alla fine dello studio, il 91,2% di tutti i pazienti (88,9% dei pazienti adulti e il 92,3% dei pazienti pediatrici) stavano ancora ricevendo Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 è uno studio di fase II multicentrico, in aperto, interventistico (preceduto da un periodo retrospettivo non interventistico) in pazienti adulti e pediatrici con complicazioni severe o potenzialmente letali della PROS, trattati con Vioice nell'ambito di un programma di uso compassionevole, che hanno partecipato a EPIK P1 e hanno continuato a ricevere il trattamento con alpelisib dopo la conclusione di EPIK P1. Si trattava principalmente di uno studio di sicurezza, che includeva alcuni esiti di efficacia come endpoint secondari. La durata mediana dell'esposizione a Vioice è stata di 6,7 anni (intervallo: da 0,4 a 9,5).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vioice in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del PROS come da piano di investigazione pediatrica (PIP) P/0412/2022, per l'indicazione concessa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica delle compresse rivestite con film di alpelisib è stata studiata in pazienti di età pari o superiore a 2 anni con PROS, secondo uno schema posologico orale compreso tra 50 mg e 250 mg al giorno, assunte con il cibo.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di alpelisib con il cibo, il tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) è stato di 3,0 ore. Il cibo influisce sull'assorbimento dell'alpelisib a dosi elevate e Vioice deve essere assunto immediatamente dopo i pasti, più o meno alla stessa ora ogni giorno (vedere i paragrafi 4.2 e 6.6).

Biodisponibilità relativa

Non è stato dimostrato che una compressa rivestita con film frantumata e somministrata come sospensione orale in acqua sia bioequivalente a una compressa rivestita con film integra. Tuttavia, in uno studio comparativo sulla biodisponibilità relativa a una dose di 300 mg raccomandata in ambito oncologico, la sospensione frantumata ha mostrato un'esposizione simile a quella delle compresse intere (rapporto C_{max} 1,00; rapporto AUC 0,96), indicando nessuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione.

Le compresse rivestite con film di alpelisib 50 mg sono bioequivalenti ai granuli di alpelisib 50 mg nello stato postprandiale dopo un pasto LFLC, indicando che non vi sono differenze clinicamente rilevanti nella velocità e nell'entità dell'assorbimento di alpelisib tra queste due forme farmaceutiche quando somministrate con il cibo.

Effetto del cibo

L'assorbimento di alpelisib è influenzato dal cibo ad alte dosi. Un pasto ad alto contenuto di calorie e di grassi (*high-fat high-calorie*, HFHC) ha aumentato l' AUC_{inf} del 73% e il C_{max} dell'84% negli adulti volontari sani, dopo una dose orale singola di alpelisib di 300 mg raccomandata in ambito oncologico, rispetto allo stato a digiuno, mentre un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (LFLC) ha aumentato l' AUC_{inf} del 77% e il C_{max} del 145%. La possibile causa dell'effetto del cibo è l'aumento della solubilità gastrointestinale da parte della bile che viene secreta in risposta all'assunzione di cibo indipendentemente del contenuto di grassi o calorie del pasto.

Non è stato osservato alcun effetto alimentare clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dell'alpelisib dopo una singola dose orale di 50 mg di alpelisib in granulato assunta con un pasto LFLC rispetto alla somministrazione a digiuno (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per Vioice 50 mg granulato in bustina).

Distribuzione

Alpelisib si lega moderatamente alle proteine con una frazione libera del 10,8% indipendentemente dalla concentrazione. Alpelisib si è distribuito equamente tra eritrociti e plasma con un rapporto *in vivo* sangue-plasma medio di 1,03. Poiché alpelisib è un substrato dei trasportatori di efflusso umani, non si prevede che si verifichi nell'uomo la penetrazione della barriera emato-encefalica. Il volume di distribuzione di alpelisib allo stato stazionario dopo somministrazione orale (V_{ss}/F) è stato stimato mediante modello PK di popolazione a circa 136 litri in un paziente di riferimento con PROS (femmina, funzione renale normale, 61 kg).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la formazione del metabolita idrolitico BZG791 ad opera dell'idrolisi chimica ed enzimatica degli amidi era un'importante via metabolica, seguita da un'idrossilazione mediata dal CYP3A4. L'idrolisi di alpelisib si verifica a livello sistemico sia per decomposizione chimica che per idrolisi enzimatica tramite enzimi ad alta capacità, espressi in modo ubiquitario (esterasi, amidasi, colinesterasi), non limitati al fegato. I metaboliti mediati dal CYP3A4 e i glucuronidi ammontavano a ~15% della dose; il BZG791 costituiva il ~40-45% della dose. Il resto della dose, che è stato trovato come alpelisib immutato nelle urine e nelle feci è stato escreto sotto forma di alpelisib o non è stato assorbito.

Eliminazione

L'emivita dell'alpelisib è stata stimata mediante modello PK di popolazione a 7,7 ore per un paziente di riferimento con PROS (femmina, funzione renale normale, 61 kg).

In uno studio di bilancio di massa nell'uomo, in seguito a somministrazione orale, alpelisib e i suoi metaboliti erano principalmente nelle feci (81,0%), come alpelisib o metabolizzato come BZG79. L'escrezione nell'urina è minore (13,5%) con alpelisib invariato (2%). In seguito a una singola dose orale di [^{14}C]-alpelisib, il 94,5% della dose radioattiva totale somministrata è stato recuperato entro 8 giorni.

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica è risultata essere lineare rispetto alla dose e all'ora dopo l'assunzione di cibo tra 30 e 450 mg. Dopo dosi multiple, l'esposizione ad alpelisib (AUC) allo stato stazionario è solo leggermente più alta rispetto a una singola dose, con un accumulo medio da 1,3 a 1,5 con un regime posologico giornaliero.

Interazione metabolica

Substrati del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

In uno studio di interazione farmacologica, la co-somministrazione di dosi ripetute di alpelisib 300 mg con una dose singola di substrati sensibili del CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinide), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP2B6 (bupropion), somministrati come cocktail, mostrano che non c'è un'interazione PK significativa. I dati per il substrato del CYP2B6 (bupropion) devono essere interpretati con cautela a causa della piccola dimensione del campione.

Nei soggetti sani, la co-somministrazione di un substrato del CYP2C9 (warfarin-S) con dosi ripetute di alpelisib 300 mg allo steady state, ha aumentato l'esposizione a warfarin-S in media del 34% e del 19% rispettivamente per AUC_{inf} e C_{max} , rispetto alla somministrazione con warfarin-S da solo. Questo indica che alpelisib è un inibitore debole del CYP2C9.

In uno studio di interazione farmacologica con il substrato sensibile del CYP3A4 e del P-gp everolimus, in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, l'AUC è diminuita dell'11,2%. Non sono previsti cambiamenti clinicamente significativi a seguito dell'interazione farmacologica con i substrati del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4

In uno studio di interazione farmacologica, la somministrazione concomitante di alpelisib e rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha confermato che esiste un'interazione PK clinicamente significativa tra alpelisib e potenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Interazione basata sui trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione del trasportatore renale di anioni organici OAT3 da parte di alpelisib (e/o del suo metabolita BZG791) non si può escludere nei pazienti alla dose terapeutica.

Alpelisib ha mostrato solo una debole inibizione *in vitro* nei confronti dei trasportatori di efflusso espressi in modo ubiquitario (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), dei trasportatori di soluti all'ingresso del fegato (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e dei trasportatori di soluti nel rene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Poiché le concentrazioni omeostatiche sistemiche non legate (o concentrazioni all'ingresso del fegato) sia alla dose terapeutica che alla dose massima tollerata sono significativamente inferiori alle costanti di inibizione non legate determinate sperimentalmente o all' IC_{50} , l'inibizione non si traduce in significatività clinica. A causa delle elevate concentrazioni di alpelisib nel lume intestinale, non è possibile escludere completamente un effetto sulla P-gp e sulla BCRP intestinali.

Popolazioni speciali

Effetto di età e genere

L'analisi PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e da pazienti adulti e pediatrici con PROS ha indicato che non si prevedono effetti clinicamente rilevanti di età e genere sull'esposizione sistemica di alpelisib tali da richiedere un adeguamento della dose.

Effetto del peso corporeo

Le analisi PK di popolazione basate sui dati di pazienti adulti affetti da cancro e di pazienti adulti e pediatrici affetti da PROS indicano che la clearance apparente e il volume di distribuzione di alpelisib aumentano con il peso corporeo. Di conseguenza, un peso corporeo inferiore è associato a una maggiore esposizione sistemica, mentre un peso corporeo più elevato è associato a una minore esposizione per la stessa dose. Sulla base dei dati disponibili, l'entità di questo effetto non è considerata clinicamente rilevante e non giustifica un aggiustamento della dose nei pazienti adulti con PROS.

Popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni)

I dati PK osservati allo stato stazionario nei pazienti pediatrici con PROS indicano un chiaro effetto del peso corporeo sull'esposizione ad alpelisib. Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 18 anni trattati con alpelisib 50 mg una volta al giorno, l' AUC_{24h} media allo stato stazionario è diminuita da circa 7 250 ng·h/ml nei pazienti < 30 kg a 2 540 ng·h/ml nei pazienti $\geq$ 60 kg (diminuzione $\approx$ 65%), mentre la $C_{max,ss}$ media, è diminuita da circa 747 ng/ml a 300 ng/ml (diminuzione $\approx$ 60%).

La farmacocinetica di alpelisib nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni non è stata stabilita.

Anziani

Sulla base di un'analisi PK di popolazione in pazienti con cancro e pazienti con PROS che ha incluso 174 pazienti con cancro di età pari o superiore a 65 anni, con un'età massima di 87 anni, non si prevede alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione sistemica di alpelisib. Non sono disponibili dati PK per pazienti anziani con PROS.

Popolazione/Etnia

L'analisi della PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e pazienti adulti e pediatrici con PROS, che ha incluso 542 pazienti bianchi, 107 pazienti asiatici, 12 pazienti neri o afroamericani, 21 pazienti di altra popolazione e 15 pazienti di popolazione sconosciuta, indica che non vi è alcun effetto clinicamente rilevante della popolazione sull'esposizione sistemica di alpelisib.

L'analisi della PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e pazienti adulti e pediatrici con PROS, che ha incluso 105 pazienti di popolazione ispanica o latina, 523 pazienti non di popolazione ispanica o latina e 69 pazienti di popolazione sconosciuta, indica che non vi è alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione sistemica di alpelisib.

Compromissione epatica

Uno studio di PK su adulti con funzionalità epatica normale o compromessa ha indicato che la compromissione epatica moderata e severa non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione all'alpelisib (vedere paragrafo 4.2). Nei partecipanti con compromissione epatica severa, l'esposizione massima all'alpelisib era paragonabile a quella dei partecipanti sani ($C_{\max}$ GMR [rapporto medio geometrico]=1.00 e l'esposizione totale all'alpelisib era approssimativamente più alta del 26% (AUC_{last} GMR=1.26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Compromissione renale

L'analisi PK di popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e da pazienti adulti e pediatrici con PROS che ha incluso 433 pazienti con funzione renale normale ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min), 198 pazienti con compromissione renale lieve ($eGFR$ da 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} da 60 a < 90 ml/min), e 66 pazienti con compromissione renale moderata ($eGFR$ da 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), indica che la compromissione renale lieve e moderata non ha un effetto sull'esposizione all'alpelisib che richiederebbe un aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati PK per pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute

La maggior parte degli effetti osservati di alpelisib sono legati all'attività farmacologica di alpelisib in quanto inibitore p110 α -specifico della via del PI3K, come l'influenza sull'omeostasi del glucosio che conduce a iperglicemia e il rischio di un aumento della pressione sanguigna. Il midollo osseo e il tessuto linfoide, il pancreas e alcuni organi riproduttivi di entrambi i generi sono stati i principali organi bersaglio per gli eventi avversi. In studi di tossicità ripetuta di 4 o 13 settimane iniziati su ratti di età compresa tra 8 e 10 settimane, sono stati osservati effetti degenerativi negli incisivi e nelle cartilagini di accrescimento delle ossa. Al livello al quale non si sono osservati eventi avversi (NOAEL) negli studi di tossicità a dosi ripetute per 4 settimane, i livelli di esposizione erano rispettivamente 1,3 e 2,5 volte l'esposizione stimata (AUC) nei pazienti adulti e pediatrici alla dose raccomandata di 250 e 50 mg/giorno. Nei studi di tossicità da somministrazione ripetuta di 13 settimane, i livelli di esposizione erano rispettivamente 0,2 e 0,3 volte l'esposizione stimata (AUC) in pazienti adulti e pediatrici alla dose raccomandata di 250 e 50 mg/giorno. Effetti sul midollo osseo, sulle cartilagini di accrescimento delle ossa, sugli incisivi e sul tessuto linfoide in genere erano reversibili alla cessazione del trattamento. Effetti sul pancreas e sugli organi riproduttivi non si sono del tutto risolti, ma hanno mostrato una tendenza alla risoluzione. In studi esplorativi sui ratti sono state osservate evidenze di alterazioni infiammatorie cutanee. Negli studi sulla tossicità da dosi ripetute, sono stati osservati eventi avversi a dosi clinicamente rilevanti basate sull'AUC.

Sicurezza farmacologica cardiovascolare

E' stata evidenziata *in vitro* una inibizione dei canali hERG (IC₅₀ di 9,4 µM, corrispondente a circa 4,2 µg/ml di farmaco libero) a concentrazioni rispettivamente circa 21-volte e 31-volte superiori alla concentrazione plasmatica massima stimata (picco) di alpelisib non legato nell'uomo in relazione ai dosaggi massimi raccomandati di alpelisib negli adulti e nei bambini di 250 mg/giorno (adulto) o 50 mg/giorno (età 2-5 anni). Nessun effetto elettrofisiologico rilevante è stato osservato nei cani.

Genotossicità e cancerogenicità

Alpelisib non è risultato cancerogeno in uno studio di cancerogenicità di 2 anni condotto sui ratti quando somministrato tramite sondino orale a dosi giornaliere fino a 4 mg/kg (circa 0,3 volte l'esposizione clinica nei pazienti alla dose massima raccomandata di 250 mg/giorno sulla base dell'AUC).

I risultati di studi standard di genotossicità *in vitro* con alpelisib sono risultati negativi. Alpelisib non è risultato genotossico in uno studio di tossicità a dosi ripetute nei ratti, in cui è stata integrata l'analisi del micronucleo, fino a livelli di esposizione rispettivamente circa 2,6 e 5,0 volte l'esposizione stimata (AUC) nell'uomo alla dose raccomandata di alpelisib di 250 o 50 mg/giorno.

Tossicità riproduttiva

Studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che la somministrazione per via orale di alpelisib durante l'organogenesi ha indotto embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità. Nei ratti e nei conigli, dopo l'esposizione prenatale ad alpelisib, si sono osservate maggiori incidenze di perdite pre- e post-impianto, ridotto peso fetale e maggiori incidenze di anomalie fetali (ventricolo cerebrale dilatato, ridotta ossificazione e malformazioni scheletriche), a esposizioni inferiori a quelle medie attese nei pazienti adulti trattati con 250 mg/giorno, ad indicare una potenziale rilevanza clinica.

In studi di tossicità a dosi ripetute, si sono osservati eventi avversi sugli organi riproduttivi, come atrofia vaginale o uterina e variazioni del ciclo estrale nel ratto, diminuzione del peso di prostata e testicoli in ratti e cani e atrofia prostatica nei cani, a dosi clinicamente rilevanti in base all'AUC.

In studi di fertilità condotti in ratti maschi e femmine, sono stati osservati effetti simili sulla fertilità. Nelle femmine un aumento delle perdite pre- e post-impianto, che ha portato ad una riduzione del numero di siti di impianto e di embrioni vivi, è stato osservato a livelli di esposizione (AUC) di circa due volte la dose raccomandata nell'uomo di 250 mg. Nei maschi, la fertilità e le prestazioni riproduttive, inclusi i parametri di conta spermatica e di motilità, non sono state influenzate a livelli di esposizione equivalenti a livelli stimati di esposizione (AUC) negli umani alla dose raccomandata negli adulti di 250 mg/giorno. Tuttavia, a livelli di esposizione (AUC) pari o inferiori alla dose raccomandata nell'uomo di 250 mg/giorno, il peso delle ghiandole accessorie (vescicole seminali, prostata) era ridotto e correlato microscopicamente con atrofia e/o ridotta secrezione della prostata e delle vescicole seminali rispettivamente.

Fototossicità

Un test di fototossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibroblasti murini Balb/c 3T3 non ha rilevato una potenziale fototossicità rilevante per alpelisib.

Studi su animali giovani

In uno studio sulla tossicità in ratti giovani di 9 settimane condotto in animali di 7 giorni di età, il NOAEL di 6 mg/kg/die ha determinato livelli di esposizione (AUC) inferiori rispetto a quelli osservati nei pazienti pediatrici alla dose raccomandata di 50 mg/die. Alla dose di 20 mg/kg/die (da 2,2 a 4,2 volte l'esposizione stimata [AUC] nei pazienti pediatrici alla dose raccomandata di 50 mg/die), sono stati osservati effetti renali avversi e non reversibili che includevano un aumento minimo o moderato della deposizione vascolare/perivascolare di matrice extracellulare nei piccoli vasi e una degenerazione/rigenerazione tubulare minima o moderata nella papilla renale e nel midollo. Alla fine del periodo di recupero sono state osservate concentrazioni di azoto ureico leggermente più elevate. Non si prevede che questi effetti siano clinicamente rilevanti per i pazienti di età pari o superiore a 2 anni sulla base di un confronto interspecie dello sviluppo renale postnatale.

Inoltre, sono stati osservati peso corporeo inferiore, riduzione dell'aumento di peso corporeo, ritardo nella maturazione sessuale nei maschi e a una riduzione della lunghezza del femore a 20 mg/kg/die. Non sono stati riportati reperti istopatologici nelle ossa (compresa la cartilagine di accrescimento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulose microcristallina (E460)
Mannitolo (E421)
Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento con film

Ipromellosa (E464)
Ferro ossido, giallo (E172)
Ferro ossido, rosso (E172), applicabile solo ai dosaggi 50 mg e 200 mg
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/alluminio (cloruro di polivinile/policlorotrifluoroetilene/alluminio) sigillati in un supporto di cartone contenenti 14 compresse rivestite con film.

Vijoice compresse rivestite con film 50 mg

Confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film.

Vijoice compresse rivestite con film 125 mg

Confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film.

Vijoice compresse rivestite con film 50 mg e 200 mg

Confezioni contenenti 56 compresse rivestite con film (28 da 50 mg e 28 da 200 mg).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Vijoice come sospensione orale

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, Vijoice può essere preparato come una sospensione orale e assunto con il cibo (vedere paragrafo 4.2):

- Mettere la(e) compressa(e) di Vijoice in un bicchiere contenente da 50 a 150 ml di acqua e lasciare riposare per circa 5 minuti prima di frantumarla(e). Preparare la sospensione solo con acqua.
- Frantumare la(e) compressa(e) con un cucchiaino e mescolare fino ad ottenere una sospensione orale.
- Somministrare la sospensione immediatamente dopo la preparazione.
- Dopo la somministrazione della sospensione orale, aggiungere circa da 20 a 50 ml di acqua nello stesso bicchiere. Mescolare con lo stesso cucchiaino per sospendere nuovamente eventuali particelle residue e somministrare l'intero contenuto del bicchiere. Se rimangono particelle ripetere questo passaggio.
- Gettare la sospensione orale se non viene somministrata entro 60 minuti dalla preparazione.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Vijoice tramite sondino per alimentazione

Per i pazienti che non possono deglutire, Vijoice può essere somministrato tramite sondino per alimentazione. Le compresse rivestite con film di Vijoice devono essere preparate come una sospensione e somministrate tramite un sondino nasogastrico (lunghezza massima valutata del sondino: 160 cm) in silicone o poliuretano di diametro 5-12 Fr o tramite sondino gastrico (lunghezza massima valutata del sondino: 3,5 cm) in silicone di diametro 12-24 Fr (vedere paragrafo 4.2).

Le compresse di Vijoice devono essere preparate come sospensione come segue:

- Mettere la(e) compressa(e) di Vijoice in un bicchiere contenente 40 ml di acqua e lasciare riposare per circa 5 minuti prima di frantumarla(e). Preparare la sospensione solo con acqua.
- Frantumare la(e) compressa(e) con un cucchiaino e mescolare fino ad ottenere una sospensione.
- Immediatamente dopo la preparazione, prelevare la sospensione dal bicchiere con una siringa e somministrarla tramite il sondino per alimentazione.
- Dopo la somministrazione della sospensione tramite il sondino per alimentazione, aggiungere circa 40 ml di acqua nello stesso bicchiere. Mescolare il liquido con lo stesso cucchiaino per risospendere eventuali particelle rimanenti. Prelevare la sospensione dal bicchiere con la stessa siringa e somministrarla tramite il sondino per alimentazione. Ripetere questo passaggio se ci sono particelle rimanenti.
- Gettare la sospensione se non viene somministrata entro 60 minuti dalla preparazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vijoice 50 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 50 mg di alpelisib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina (granulato).

Miscela scorrevole di polvere e granulato, di colore da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vijoice è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni con spettro di crescita eccessiva correlata al gene PIK3CA (PROS) severo o pericoloso per la vita che richiedono una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vijoice deve essere iniziato da un medico con esperienza nella gestione del PROS.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Vijoice nei pazienti adulti è di 250 mg assunta una volta al giorno. Il trattamento deve essere interrotto se si manifestano progressione di malattia, peggioramento dei sintomi correlati al PROS o tossicità inaccettabile, come valutato dal medico.

Popolazione pediatrica (da 2 a < 18 anni di età)

La dose raccomandata iniziale di Vijoice nei pazienti pediatrici è di 50 mg assunta una volta al giorno. Il trattamento deve essere interrotto se si manifestano progressione di malattia, peggioramento dei sintomi correlati al PROS o tossicità inaccettabile, come valutato dal medico.

Nei pazienti pediatrici di età ≥ 6 anni, dopo 24 settimane di trattamento con Vijoice 50 mg una volta al giorno, si deve considerare un aumento della dose a 125 mg una volta al giorno per l'ottimizzazione della risposta (clinica/radiologica). Quando un paziente pediatrico compie 18 anni, si deve considerare un graduale aumento della dose fino a 250 mg. Gli aumenti della dose raccomandati per fascia di età sono elencati in Tabella 1.

Tabella 1 Livelli di dose raccomandata per la popolazione pediatrica (da 2 a < 18 anni di età)

Età del paziente (anni)	Dose iniziale	Incremento della dose
Da 2 a < 6	50 mg una volta al giorno	Non applicabile
Da 6 a < 18	50 mg una volta al giorno	125 mg una volta al giorno

La forma farmaceutica granulato in bustina da 50 mg deve essere utilizzata solo per ottenere una dose da 50 mg. Nei pazienti adulti, la forma farmaceutica granulato in bustina da 50 mg deve essere utilizzata solo in caso di riduzione della dose (vedere Tabella 2). Non unire più bustine di granulato da 50 mg per ottenere una dose di 125 mg, 200 mg o 250 mg.

Dimenticanza di dose

In caso di mancata assunzione di una dose, questa può essere assunta immediatamente dopo del cibo entro 9 ore dall'orario in cui viene assunto di solito. Se trascorrono più di 9 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. Il giorno successivo deve essere assunto alla solita ora.

Vomito

In caso di vomito in seguito all'assunzione della dose, il paziente non deve assumere un'altra dose quel giorno e deve riprendere lo schema posologico abituale dal giorno successivo alla solita ora.

Modifiche della dose

La gestione di reazioni avverse al farmaco severe o intollerabili (*Adverse Drug Reactions*, ADR) può richiedere la sospensione temporanea della dose, la riduzione e/o l'interruzione di Vioice.

Le riduzioni di dose di Vioice raccomandate per le ADRs nella popolazione adulta e pediatrica sono elencate nella Tabella 2.

Tabella 2 Raccomandazioni per la riduzione di dose di Vioice per ADRs in pazienti adulti e pediatrici

Azione	Dose di Vioice prima della riduzione	Dose ridotta di Vioice
Pazienti adulti		
Prima riduzione di dose	250 mg una volta al giorno	125 mg una volta al giorno
Seconda riduzione di dose	125 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno
Pazienti pediatrici		
Riduzione di dose	125 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno
	50 mg una volta al giorno	Non applicabile

Vioice deve essere interrotto negli adulti o nei pazienti pediatrici che non tollerano la dose di 50 mg al giorno.

Le tabelle 3-6 riassumono le raccomandazioni per la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vioice nella gestione di specifiche reazioni avverse. Il giudizio clinico del medico curante, compresa la conferma dei valori di laboratorio se ritenuto necessario, deve orientare il piano di gestione di ciascun paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio per il trattamento con Vioice.

Iperglicemia

La consulenza di un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia deve essere sempre presa in considerazione ed è raccomandata per i pazienti prediabetici o quelli con una glicemia a digiuno (*fasting glucose*, FG) > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l, indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 30 o età ≥ 75 anni.

Per i pazienti con diabete deve essere sempre consultato un diabetologo o un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.

Tabella 3 Modifica della dose e gestione dell'iperglicemia

Valori di FG ¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
La modifica e la gestione della dose devono essere basate esclusivamente sui valori FG (plasma/sangue).	
Grado 1 > ULN*- 160 mg/dl o > ULN-8,9 mmol/l	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali ² .
Grado 2 > 160-250 mg/dl o > 8,9-13,9 mmol/l	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali ² . Pazienti adulti: - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni con un'idonea terapia con antidiabetici orali^{2,3}, ridurre la dose di Vioice di 1 livello di dosaggio e seguire le raccomandazioni specifiche per i valori del FG. Pazienti pediatrici: - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni con un'idonea terapia con antidiabetici orali^{2,3}, sospendere Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice a 50 mg e seguire le raccomandazioni specifiche per i valori del FG.
Grado 3 > 250-500 mg/dl o > 13,9- 27,8 mmol/l	Sospendere Vioice. Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali ² e prendere in considerazione altri medicinali antidiabetici come l'insulina ³ per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia, secondo indicazione clinica. Somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione un trattamento appropriato (per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità). Pazienti adulti: - Se il FG diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, si raccomanda di consultare un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia. - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni in seguito ad appropriata terapia antidiabetica^{2,3}, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice. Pazienti pediatrici: - Se il FG diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, riprendere Vioice a 50 mg. - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 3-5 giorni con un'appropriata terapia antidiabetica, si raccomanda di consultare un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia per stabilire se il trattamento con Vioice deve essere ripreso o interrotto definitivamente. - Se il FG non diminuisce a ≤ 160 mg/dL o 8,9 mmol/L entro 21 giorni in seguito ad appropriata terapia antidiabetica^{2,3}, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice. - Se l'iperglicemia ritorna al grado ≥ 3, considerare l'interruzione definitiva di Vioice.

Grado 4 > 500 mg/dl o > 27,8 mmol/l	Sospendere Vioice. Iniziare o intensificare un'appropriata terapia antidiabetica ^{2,3} (somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione una terapia appropriata [per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità]), ricontrollare FG entro 24 ore e secondo indicazione clinica. - Se il FG diminuisce a ≤ 500 mg/dL o $\leq 27,8$ mmol/L, seguire le raccomandazioni specifiche per il valore di FG di grado 3. - Se il FG è confermato a > 500 mg/dl o $> 27,8$ mmol/l, interrompere definitivamente il trattamento con Vioice.
*ULN: limite superiore della norma ¹ I livelli di glicemia a digiuno (FG) corrispondono alla classificazione dell'iperglicemia secondo la CTCAE Versione 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi). ² Deve essere iniziata la somministrazione di opportuni medicinali antidiabetici, come metformina, in pazienti ≥ 10 anni o inibitori SGLT2 o insulino sensibilizzanti (come i tiazolidindioni o gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4), in pazienti adulti, e devono essere seguite le raccomandazioni sui dosaggi e sulla titolazione della dose riportate nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto insieme alle linee guida locali per il trattamento del diabete. ³ Come raccomandato nell'uso compassionevole, l'insulina può essere usata per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia. Tuttavia, ciò può non essere necessario nella maggior parte dei casi di iperglicemia indotta da alpelisib, data la breve emivita di alpelisib e la previsione che i livelli di glucosio si normalizzeranno dopo la sospensione di Vioice.	

Eruzione cutanea

All'inizio del trattamento con Vioice si può considerare la somministrazione profilattica di antistaminici orali. Inoltre, gli antistaminici sono raccomandati per gestire i sintomi di eruzione cutanea.

Il trattamento con corticosteroidi topici deve essere iniziato ai primi segni di eruzione cutanea e i corticosteroidi sistemici devono essere presi in considerazione in caso di eruzioni cutanee da moderate a severe. In base alla gravità dell'eruzione cutanea, può essere necessaria la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vioice, come descritto nella Tabella 4. Se la diagnosi risulta essere una reazione avversa cutanea severa (SCAR), Vioice dovrebbe essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4 Modifica della dose e gestione dell'eruzione cutanea

Grado ¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici ²
Tutti i gradi	Si deve sempre prendere in considerazione la consultazione di un dermatologo.
Grado 1 ($< 10\%$ BSA* con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare un trattamento con corticosteroidi topici. Prendere in considerazione l'aggiunta di un trattamento antistaminico orale per gestire i sintomi. Se l'eruzione cutanea attiva non è migliorata entro 28 giorni di un appropriato trattamento, si devono aggiungere corticosteroidi sistemici a basso dosaggio.
Grado 2 ($10-30\%$ BSA con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi topici e antistaminici orali. Prendere in considerazione un trattamento con corticosteroidi sistemici a basso dosaggio. Se l'eruzione cutanea migliora al grado ≤ 1 entro 10 giorni, i corticosteroidi sistemici possono essere interrotti.

Grado 3 (per es. eruzione cutanea severa che non risponde alla gestione medica) (> 30% BSA con tossicità cutanea attiva)	Sospendere Vioice e iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi topici/sistemici e antistaminici orali. Pazienti adulti: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg mentre viene continuato il trattamento con antistaminici orali o interrompere definitivamente Vioice. - Interrompere definitivamente Vioice se: - Gli antistaminici erano in corso al momento dell'insorgenza dell'eruzione cutanea e la loro dose non può essere aumentata - L'eruzione cutanea ritorna al grado ≥ 3
Grado 4 (per es. condizioni cutanee severe come formazione di bolle/vescicole o esfoliazione) (qualsiasi % di BSA associata a sovrainfezione estesa, con indicazione di antibiotici per via endovenosa; conseguenze potenzialmente fatali)	Interrompere definitivamente Vioice.
*BSA: area di superficie corporea (body surface area) ¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0 ² Gli antistaminici somministrati prima della comparsa dell'eruzione cutanea possono ridurre l'incidenza e la severità dell'eruzione.	

Diarrea o colite

Nei pazienti pediatrici, si deve prendere in considerazione la consultazione con un medico esperto nel trattamento delle condizioni gastrointestinali.

Tabella 5 Modifica della dose e gestione della diarrea o colite

Grado¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
Grado 1	Non è richiesta alcuna modifica della dose di Vioice. Iniziare una terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica.
Grado 2	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento a grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice allo stesso livello di dose. Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata e monitorare come clinicamente indicato. Pazienti adulti²: • Per grado ≥ 2 ricorrente, sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici²: • Per grado ≥ 2 ricorrente, sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1, quindi riprendere Vioice a 50 mg.
Grado 3	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1. Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica. Pazienti adulti^{2,3}: • Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici^{2,3}: • Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg o interrompere definitivamente Vioice. • Per grado ≥ 3 ricorrente, considerare l'interruzione definitiva di Vioice.
Grado 4	Interrompere definitivamente Vioice ³ .
¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0. ² Per colite di grado 2 e 3, considerare un trattamento addizionale come gli steroidi. ³ Per diarrea di grado 3 e 4 i pazienti devono essere gestiti secondo gli standard di cura locali, compreso il monitoraggio degli elettroliti, la somministrazione di medicinali antiemetici e antidiarroici e/o l'integrazione di liquidi ed elettroliti, secondo indicazione clinica.	

Tabella 6 Modifica della dose e gestione di altre tossicità (escluse iperglicemia, eruzione cutanea e diarrea o colite)

Grado ¹	Raccomandazione per pazienti adulti e pediatrici
Grado 1 o 2	Non occorre alcun adeguamento della dose di Vioice. Iniziare un'appropriata terapia medica e monitorare secondo indicazione clinica ^{2,3,4,5} .
Grado 3	Sospendere la dose di Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1 . Pazienti adulti^{2,3}: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. Pazienti pediatrici^{4,5}: - Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1, o riprendere Vioice a 50 mg o interrompere definitivamente Vioice. - Se l'ADR ritorna al grado ≥ 3, considerare l'interruzione definitiva di Vioice. - Prendere in considerazione un consulto con un medico qualificato con competenze specifiche nel campo della ADR interessata.
Grado 4	Interrompere definitivamente Vioice.
¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0 ² Per l'aumento della bilirubina totale di grado 2 in pazienti adulti, sospendere la dose di Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 . Se il miglioramento si verifica in ≤ 14 giorni, riprendere allo stesso livello di dosaggio. Se il miglioramento si verifica in > 14 giorni, riprendere Vioice al successivo livello di dosaggio più basso. ³ Per la pancreatite di grado 2 e 3 in pazienti adulti, sospendere la dose di Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 e riprendere al successivo livello di dosaggio più basso. È permessa una sola riduzione della dose. Se la tossicità si ripresenta, interrompere definitivamente Vioice. ⁴ Per l'aumento della bilirubina totale di grado 2 nei pazienti pediatrici, sospendere Vioice fino al miglioramento al grado ≤ 1 . Se il miglioramento si verifica in ≤ 14 giorni, riprendere allo stesso livello di dosaggio. Se il miglioramento si verifica in > 14 giorni, riprendere Vioice a 50 mg (nei pazienti in trattamento con dosi di 125 mg o 50 mg). ⁵ Per la pancreatite di grado 2 e 3 in pazienti pediatrici, sospendere Vioice fino a miglioramento al grado ≤ 1 e riprendere Vioice a 50 mg. Se la tossicità si ripresenta, interrompere definitivamente Vioice.	

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del regime posologico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). Deve essere usata cautela in questa popolazione perché non sono disponibili dati clinici.

Compromissione epatica

In base ad uno studio sulla compromissione epatica in partecipanti adulti con funzionalità epatica normale o compromessa, non occorre adeguare la dose nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente classe di Child-Pugh A, B o C) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

In base a analisi farmacocinetiche (PK) di popolazione in pazienti adulti con cancro e in pazienti adulti e pediatrici con PROS, non è necessario adeguare la dose nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr da 60 a < 90 ml/min) o moderata (eGFR da 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2). Si deve esercitare cautela nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m²), in quanto non si ha esperienza con alpelisib in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vioice nei bambini di età < 2 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Vijoice è per uso orale. Deve essere assunto subito dopo i pasti, circa alla stessa ora ogni giorno (vedere paragrafo 5.2).

Il granulato può essere versato direttamente sulla lingua oppure mescolato con acqua, latte, succo di mela, yogurt o purea di mela (vedere paragrafo 6.6).

Ogni bustina è monouso. Per preparare una dose non devono essere utilizzate quantità parziali di granulato provenienti da una bustina.

Non utilizzare la bustina se il sigillo è rotto.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, Vijoice può essere somministrato tramite un sondino per alimentazione. Il granulato deve essere somministrato tramite un sondino nasogastrico in silicone o poliuretano di diametro 8-12 Fr o tramite un sondino gastrico in silicone di diametro 12-24 Fr (vedere paragrafo 6.6).

Vijoice granulato in bustina e Vijoice compresse rivestite con film non devono essere abbinati per ottenere la dose prescritta di 125 mg o 250 mg. Ai pazienti devono essere somministrate compresse rivestite con film per ottenere queste dosi più elevate. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle compresse rivestite con film di Vijoice.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità (compresa la reazione anafilattica)

Nei pazienti trattati con Vijoice sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (comprese reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema), manifestatesi con sintomi che comprendevano, tra gli altri, dispnea, vampate di calore, eruzione cutanea, febbre o tachicardia (vedere paragrafo 4.8). Vijoice deve essere definitivamente sospeso e non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità gravi. Deve essere tempestivamente iniziato un trattamento adeguato.

Reazioni avverse cutanee severe (SCARs)

Sono state riportate reazioni cutanee severe inclusa sindrome di Stevens Johnson (SIS), eritema multiforme (EM), necrolisi epidermica tossica (NET) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e queste possono manifestarsi in pazienti trattati con Vijoice.

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con storia di SCARs.

I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi di SCARs (per es. prodromi della febbre, sintomi simil-influenzali, lesioni delle mucose o eruzione cutanea progressiva). Se sono presenti segni o sintomi di SCARs, Vijoice deve essere interrotto fino a che non sarà stata stabilita l'eziologia della reazione. Si raccomanda di consultare un dermatologo.

Se viene confermata una SCARs, Vijoice deve essere sospeso definitivamente. Vijoice non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto precedenti SCARs. Se non viene confermata una SCAR, possono essere necessari una modifica della dose di Vijoice, un trattamento con corticosteroidi topici o sistemici o con un antistaminico orale come descritto nella Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

Nei pazienti trattati con Vioice è stata osservata iperglicemia severa, in alcuni casi associata a sindrome iperglicemica iperosmolare nonchetosica (*Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati alcuni casi di chetoacidosi con esito fatale nei pazienti trattati con alpelisib in ambito oncologico.

Lo stato diabetico e pre-diabetico al basale, il BMI al basale ≥ 30 e l'età al basale ≥ 75 anni sono risultati essere fattori di rischio per l'iperglicemia nei pazienti trattati con alpelisib in ambito oncologico.

Poiché l'iperglicemia può avere un esordio rapido dopo l'inizio del trattamento, si raccomanda un auto-monitoraggio frequente nelle prime 4 settimane e soprattutto entro le prime 2 settimane di trattamento, secondo indicazione clinica. Nella Tabella 7 è raccomandato uno specifico programma di monitoraggio della FG.

Tutti i pazienti devono essere istruiti su come modificare il proprio stile di vita in modo da ridurre l'iperglicemia (per es. restrizioni alimentari e attività fisica).

Tabella 7 Programma di monitoraggio della FG

	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di FG* e HbA1c in tutti i pazienti trattati con Vioice	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di FG e HbA1c nei pazienti diabetici, prediabetici, con BMI ≥ 30 o età ≥ 75 trattati con Vioice
Allo screening, prima di iniziare il trattamento con Vioice	Misurare FG, HbA1c, e ottimizzare i livelli glicemici del paziente (vedere Tabella 3).	
Dopo aver iniziato il trattamento con Vioice	Monitorare/auto-monitorare FG almeno una volta a settimana per le prime 2 settimane, successivamente almeno una volta ogni 4 settimane e come clinicamente indicato secondo le istruzioni di un professionista sanitario ¹ .	Monitorare/auto-monitorare FG più frequentemente almeno per le prime 2 settimane di trattamento. Poi continuare il monitoraggio di FG con la frequenza necessaria per la gestione della iperglicemia secondo le istruzioni di un professionista sanitario ¹ .
	L'HbA1c deve essere monitorata ogni 3 mesi come clinicamente indicato.	
Se l'iperglicemia si sviluppa dopo l'inizio del trattamento con Vioice	Monitorare regolarmente FG, come da standard di cura locale e almeno fino a che la glicemia a digiuno non diminuisca a livelli normali.	
	Durante il trattamento con farmaci antidiabetici continuare il monitoraggio di FG almeno una volta alla settimana per 8 settimane, in seguito una volta ogni 2 settimane e monitorare la FG secondo le istruzioni di un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia.	
*FG: glicemia a digiuno		
¹ Tutto il monitoraggio del glucosio deve essere eseguito a discrezione del medico secondo indicazione clinica.		

I pazienti devono essere avvisati dei segni e sintomi dell'iperglicemia (per es. sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina maggiore del solito, aumento dell'appetito con calo ponderale).

La sicurezza di Vioice in pazienti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2 non controllato non è stata stabilita. I pazienti con storia di diabete mellito possono richiedere un trattamento intensificato del diabete e devono essere monitorati attentamente.

In base alla gravità dell'iperglicemia, può essere richiesta la sospensione della dose, la riduzione o l'interruzione di Vioice, come illustrato nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

Sono stati segnalati casi di polmonite, compresi casi gravi di polmonite/malattia polmonare interstiziale acuta, in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e questi possono manifestarsi in pazienti trattati con Vioice. I pazienti devono essere avvisati di segnalare tempestivamente eventuali nuovi sintomi respiratori o il loro peggioramento. Nei pazienti che presentano nuovi sintomi respiratori o un loro peggioramento o nei quali si sospetti una polmonite, il trattamento con Vioice deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve essere valutato per confermare la polmonite. Si deve prendere in considerazione una diagnosi di polmonite non infettiva nei pazienti che presentano segni e sintomi respiratori non specifici come ipossia, tosse, dispnea o infiltrati interstiziali all'esame radiologico e nei quali sono state escluse cause infettive, neoplastiche e di altro tipo mediante idonei esami diagnostici. Il trattamento con Vioice deve essere interrotto definitivamente in tutti i pazienti con polmonite confermata.

Diarrea o colite

E' stata riportata diarrea severa e conseguenze cliniche, come disidratazione e danno renale acuto e colite in pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico e queste possono manifestarsi in pazienti trattati con Vioice.

I pazienti devono essere monitorati per la diarrea e altri sintomi di colite, come dolore addominale e muco o sangue nelle feci. In base alla severità della diarrea o colite, Vioice può richiedere la sospensione, la riduzione o l'interruzione definitiva della dose, come descritto nella Tabella 5 (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere avvisati di iniziare il trattamento antidiarroico, aumentare i liquidi per via orale e informare il proprio medico se si verificano diarrea o altri sintomi di colite durante l'assunzione di Vioice. I pazienti con colite potrebbero richiedere un trattamento aggiuntivo, come steroidi ad azione enterica e/o sistemica.

Donne in età fertile / Contraccezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare sistemi contraccettivi efficaci durante la terapia con alpelisib e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con alpelisib. Poiché attualmente non è noto se l'alpelisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali dovrebbero usare anche un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

I soggetti maschili con partner sessuali che sono o che potrebbero essere in stato di gravidanza o che potrebbero restare incinte devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Vioice e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con alpelisib (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Gli impatti a lungo termine di Vioice sulla crescita e sullo sviluppo nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni con PROS non sono conosciuti.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Inibitori della proteina di resistenza del carcinoma mammario (Breast cancer resistance protein, BCRP)

Alpelisib è un substrato della BCRP *in vitro*. La BCRP è coinvolta nel trasporto epatobiliare e nella secrezione intestinale di alpelisib, per cui l'inibizione della BCRP nel fegato e nell'intestino durante l'eliminazione può condurre ad un aumento dell'esposizione sistemica di alpelisib. Pertanto, si consiglia cautela e monitoraggio della tossicità durante il trattamento concomitante con inibitori della BCRP (ad es. ciclosporina).

Medicinali che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Agenti che riducono l'acidità

La co-somministrazione dell'antagonista del recettore H2 ranitidina in associazione a una singola dose orale di 300 mg di alpelisib raccomandato in ambito oncologico ha leggermente ridotto la biodisponibilità di alpelisib e ne ha diminuito l'esposizione complessiva. In presenza di un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (*low-fat low-calorie*, LFLC), l' AUC_{inf} è diminuita in media del 21% e il C_{max} del 36% con ranitidina. In assenza di cibo, l'effetto è stato più pronunciato, con una diminuzione del 30% dell' AUC_{inf} e del 51% del C_{max} con ranitidina rispetto al digiuno senza co-somministrazione di ranitidina. L'analisi PK di popolazione non ha mostrato un effetto significativo della co-somministrazione di agenti che riducono l'acidità, compresi gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti del recettore H2 e gli antiacidi, sulla farmacocinetica di alpelisib. Pertanto, alpelisib può essere somministrato in concomitanza con agenti che riducono l'acidità, a condizione che alpelisib venga assunto immediatamente dopo il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Induttori del CYP3A4

La somministrazione una volta al giorno di 600 mg di rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) per 7 giorni seguita dalla somministrazione concomitante di una singola dose orale di 300 mg di alpelisib al giorno 8, ha ridotto la C_{max} di alpelisib del 38% e l' AUC del 57% negli adulti sani (N=25). La co-somministrazione di rifampicina 600 mg una volta al giorno per 15 giorni con alpelisib 300 mg una volta al giorno a partire dal giorno 8 fino al giorno 15 ha ridotto la C_{max} di alpelisib allo steady state del 59% e l' AUC del 74%.

La co-somministrazione con un potente induttore del CYP3A4 riduce l' AUC di alpelisib, che può ridurre l'efficacia di alpelisib. La co-somministrazione di alpelisib con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. apalutamide, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni [iperico, *Hypericum perforatum*]) deve essere evitata e deve essere considerata la scelta di un medicinale concomitante alternativo, con potenziale minimo o nullo di indurre il CYP3A4.

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da alpelisib

Substrati del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Non è richiesto alcun adeguamento della dose quando alpelisib è co-somministrato con i substrati del CYP3A4 (per es. everolimus, midazolam), del CYP2C8 (ad esempio repaglinide), del CYP2C9 (ad esempio warfarin), del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo). Per il substrato del CYP2B6 (ad esempio bupropione), non sono stati osservati cambiamenti rilevanti nell'esposizione quando co-somministrato con alpelisib, tuttavia i risultati devono essere considerati con cautela a causa dei dati limitati (vedere paragrafo 5.2).

In uno studio di interazione farmacologica la co-somministrazione di alpelisib con everolimus, un substrato sensibile al CYP3A4, ha confermato che non vi sono interazioni PK clinicamente significative (diminuzione dell'AUC dell'11,2%) tra alpelisib e i substrati del CYP3A4. Non è stata osservata alcuna modifica nell'esposizione ad everolimus a dosi di alpelisib comprese tra 250 e 300 mg.

Nei soggetti sani, la co-somministrazione di un substrato del CYP2C9 (warfarin-S) con alpelisib ha aumentato l'esposizione a warfarin-S in media del 34% e del 19% rispettivamente per AUC_{inf} e C_{max} , rispetto alla somministrazione con warfarin-S da solo, il che indica che alpelisib è un inibitore debole del CYP2C9.

Sostanze che sono substrati dei trasportatori

Valutazioni *in vitro* hanno indicato che alpelisib (e/o il suo metabolita BZG791) ha il potenziale per inibire le attività dei trasportatori di farmaci OAT3 e BCRP e P-gp intestinali. Alpelisib deve essere usato con cautela in associazione con substrati sensibili a questi trasportatori che presentano un indice terapeutico ristretto poiché alpelisib può aumentare l'esposizione sistemica di questi substrati.

Contraccettivi ormonali

Non sono stati condotti studi clinici per la valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche tra alpelisib e i contraccettivi ormonali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti volontari sani e nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in uomini e donne

Le donne potenzialmente fertili devono usare sistemi contraccettivi efficaci durante la terapia con alpelisib e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento. Poiché attualmente non è noto se l'alpelisib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali dovrebbero usare anche un metodo di barriera.

I soggetti maschili con partner sessuali che sono o che potrebbero essere in stato di gravidanza o che potrebbero restare incinte devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Vijoice e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di alpelisib in donne in gravidanza. Tuttavia, il meccanismo d'azione di alpelisib suggerisce un rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Vijoice non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento con alpelisib.

Prima di iniziare il trattamento con Vijoice deve essere verificato lo stato di gravidanza dei soggetti femminili in età riproduttiva.

Allattamento

Non è noto se alpelisib sia escreto nel latte umano.

A causa delle potenziali gravi reazioni avverse nel neonato allattato al seno, si raccomanda alle donne di non allattare durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'assunzione dell'ultima dose di Vioice.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti di alpelisib sulla fertilità. In base agli studi di tossicità ripetuta e di fertilità condotti sugli animali, alpelisib può compromettere la fertilità nel maschio e nella femmina in età fertile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vioice altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In pazienti adulti trattati con alpelisib in ambito oncologico sono stati osservati stanchezza e visione offuscata che possono verificarsi anche nei pazienti trattati con Vioice. I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari qualora avvertissero stanchezza o avessero una visione offuscata durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti adulti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche, le reazioni avverse ai farmaci (*Adverse drugs reactions*, ADRs) più comuni (tutti i gradi) sono state iperglicemia (27,8%), diarrea (27,8%), mal di testa (22,2%), stomatite (16,7%), alopecia (16,7%), dermatite (16,7%), cute secca (16,7%) e nausea (11,1%). Le ADRs di grado 3-4 sono state fosfato ematico diminuito (11,1%), disidratazione (5,6%), creatinina ematica aumentata (5,6%) e glucosio aumentato (5,6%). Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state disidratazione (5,6%) e iperglicemia (5,6%). La ADR alopecia (tutti i gradi) ha portato alla riduzione della dose (5,6%). Le ADRs che hanno portato all'interruzione della dose (tutti i gradi) sono state vomito (5,6%), nausea (5,6%), secchezza della mucosa (5,6%) e mal di testa (5,6%).

Nei pazienti pediatrici arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche, le ADRs più comuni (tutti i gradi) sono state stomatite (23,1%) e diarrea (12,8%). Non sono state riportate ADRs di grado 3-4. Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state vomito (2,6%) e disidratazione (2,6%). Le ADRs che hanno portato all'interruzione della dose (tutti i gradi) sono state vomito (2,6%) e disidratazione (2,6%).

Le ADRs più comuni nei pazienti pediatrici arruolati nello studio interventistico di fase II (tutti i gradi) sono state dolore addominale (33,7%), mal di testa (30,3%), diarrea (28,1%) e vomito (24,7%). Le ADRs di grado 3-4 sono state lipasi aumentata (3,4%), appetito ridotto (1,1%) e diarrea (1,1%). Le ADRs gravi (tutti i gradi) sono state diarrea (1,1%), mal di testa (1,1%) e eruzione cutanea (1,1%). Le interruzioni di dose dovute a un'ADR si sono verificate nel 9,0% dei pazienti; le ADRs più comuni che hanno richiesto un'interruzione della dose sono state vomito (2,2%), eruzione cutanea (2,2%) e diarrea (2,2%). Le ADRs che hanno portato a una sospensione definitiva (tutti i gradi) sono state alopecia (2,2%) e appetito ridotto (1,1%).

Tabella delle reazioni avverse

L'elenco delle reazioni avverse si basa su dati provenienti da studi retrospettivi di revisione a delle cartelle cliniche su 18 pazienti adulti e 39 pediatriche, trattati con alpelisib in un programma di uso compassionevole con una dose iniziale di 250 mg per i pazienti adulti e 50 mg per i pazienti pediatriche. La durata mediana dell'esposizione è stata di 42 mesi (intervallo: da 3,4 a 74,8 mesi). L'elenco delle reazioni avverse si basa anche sui dati di uno studio clinico interventistico di fase II su 89 pazienti pediatriche (che include 82 pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni e 7 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni), trattati con alpelisib con una dose iniziale di 50 mg, per una durata mediana di esposizione di circa 30 mesi. All'interno di ogni classe per sistemi e organi le ADRs sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti al primo posto. All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADRs sono presentate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, la relativa categoria di frequenza per ciascuna ADR è basata sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\,000$, < 1/100); rara ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000); molto rara (< 1/10\,000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 8 ADRs osservate nei pazienti che hanno ricevuto Vioice

Reazioni avverse	EPIK-P1 e EPIK-P3* dati aggregati del periodo retrospettivo		EPIK-P2 ¹	Categoria a frequenza più alta tra pazienti adulti e pediatrici
	Pazienti adulti N = 18	Pazienti pediatrici N = 39	Pazienti pediatrici N = 89	
	Tutti i gradi n (%)	Tutti i gradi n (%)	Tutti i gradi n (%)	
Disturbi del sistema immunitario				
Ipersensibilità [#]	-	-	-	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Iperglicemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Molto comune
Appetito ridotto	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Molto comune
Disidratazione	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Comune
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Molto comune
Patologie gastrointestinali				
Diarrea	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Molto comune
Vomito	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Molto comune
Stomatite	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Molto comune
Nausea	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Molto comune
Dolore addominale	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Eruzione cutanea ³	-	-	10 (11,2)	Molto comune
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Molto comune
Cute secca	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Molto comune
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Molto comune
Acne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Comune
Prurito	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Secchezza della mucosa ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Comune

Esami diagnostici⁷				
Fosforo ematico diminuito	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Molto comune
Calcio ematico diminuito ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Molto comune
Creatinina ematica aumentata	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Molto comune
Emoglobina glicosilata aumentata ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Molto comune
Glucosio aumentato	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Molto comune
Lipasi aumentata ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Molto comune

Classificazione secondo CTCAE Versione 4.03.

¹ I dati relativi allo studio EPIK-P2 si riferiscono ad un periodo di trattamento con alpelisib che include pazienti pediatrici che hanno ricevuto almeno una dose di alpelisib, compresi pazienti che sono passati dal placebo ad alpelisib dopo le 16 settimane di controllo con il placebo.

² Iperglicemia: comprende iperglicemia, emoglobina glicosilata aumentata e glucosio ematico aumentato.

³ Eruzione cutanea: comprende eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculopapulare e eruzione cutanea papulare. L'eruzione cutanea è stata riportata nel 13,8% di pazienti adulti trattati in EPIK-P2 con una dose di alpelisib non raccomandata di 125 mg.

⁴ Dermatite: comprende dermatite, eruzione da farmaci ed eczema.

⁵ Acne: comprende acne e dermatite acneiforme.

⁶ Secchezza della mucosa: comprende bocca secca e secchezza vulvo-vaginale.

⁷ Le frequenze degli esami diagnostici riflettono la proporzione dei pazienti che hanno sperimentato misurazioni di laboratorio peggiori successive al basale.

⁸ I valori corretti di calcio sono stati usati per questo parametro.

⁹ Nessun grado CTCAE disponibile.

¹⁰ L'aumento della lipasi è stata riportata nel 23,8% dei pazienti adulti trattati in EPIK-P2 con una dose di alpelisib non raccomandata di 125 mg.

* Quaranta pazienti in EPIK-P3 hanno continuato a essere trattati con alpelisib in un periodo prospettico. Ulteriori dati di sicurezza derivanti dall'analisi triennale del periodo prospettico di EPIK-P3, con una durata mediana aggiuntiva di esposizione di 39,1 mesi (intervallo: 17-42 mesi), non hanno mostrato ulteriori ADRs o anomalie di laboratorio clinicamente rilevanti.

Reazioni avverse al farmaco segnalate al di fuori della popolazione di sicurezza di EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 considerata. La categoria di frequenza è stimata dallo studio EPIK-P2 secondo il paragrafo 4.8 delle linee guida SmPC 2009, *Reazioni avverse da segnalazioni spontanee*.

Descrizione di ADRs selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Nei pazienti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche che hanno avuto almeno un episodio di diarrea (10/57), il tempo mediano di insorgenza di diarrea di qualsiasi grado è stato rispettivamente di 61,3 settimane (intervallo: 3,3–123,1 settimane) negli adulti e di 12,4 settimane (intervallo: 2,4–133,4 settimane) nei pazienti pediatrici. La diarrea di grado 2 (grado massimo) è stata riportata nel 2,6% dei pazienti pediatrici. Medicinali antidiarroici sono stati utilizzati nell'11,1% dei pazienti adulti per gestire i sintomi (vedere paragrafo .2).

Nei pazienti pediatrici arruolati nello studio clinico interventistico di fase II che hanno presentato almeno un episodio di diarrea (25/89), il tempo mediano fino all'insorgenza di diarrea di qualsiasi grado è stato di 14,1 settimane (intervallo: da 0,1 a 71,1 settimane). La diarrea di grado 2 e di grado 3 è stata riportata rispettivamente nel 3,4% e nell'1,1% dei pazienti. Il grado massimo è stato il grado 3. Medicinali antidiarroici sono stati utilizzati nel 13,5% dei pazienti pediatrici per gestire i sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Alopecia

Nei pazienti adulti arruolati negli studi retrospettivi di revisione delle cartelle cliniche che hanno sperimentato almeno un evento di alopecia (3/18), il tempo mediano di insorgenza di alopecia di qualsiasi grado è stato di 31,6 settimane (intervallo: da 13,0 a 34,0 settimane). Nei pazienti adulti arruolati nello studio clinico interventistico di fase II, trattati con una dose non raccomandata di alpelisib pari a 125 mg, l'alopecia è stata riportata nel 36,3% dei pazienti.

Nei pazienti pediatrici arruolati nello studio clinico interventistico di fase II che hanno presentato almeno un episodio di alopecia (11/89), il tempo mediano per l'insorgenza di alopecia di qualsiasi grado è stato di 40,4 settimane (intervallo: da 3,6 a 110,6 settimane).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse associate a sovradosaggio in ambito oncologico sono state coerenti con il profilo di sicurezza di alpelisib e hanno incluso iperglicemia, nausea, astenia ed eruzione cutanea.

Gestione

In tutti i casi di sovradosaggio, ove necessario, devono essere adottate misure generali sintomatiche e di supporto. Non esiste un antidoto noto per Vijoice.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, inibitori della Fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), codice ATC: L01EM03

Meccanismo di azione

Alpelisib è un inibitore della fosfatidilinositolo-3-chinasi di classe I α -specifico (PI3K α). Le mutazioni "gain-of-function" del gene che codifica per la subunità α catalitica del PI3K (PIK3CA) conducono all'attivazione della via di segnalazione di PI3K α e AKT, alla trasformazione cellulare e alla generazione di tumori in modelli sia *in vitro* che *in vivo*.

È stato riscontrato che le mutazioni somatiche attivanti in PIK3CA, che portano ad un genotipo a mosaico, inducono uno spettro di iperaccrescimento e malformazioni comprendenti un ampio gruppo di disturbi clinicamente riconoscibili comunemente noti come PROS.

Efficacia e sicurezza clinica

EPIK-P1

Vijoice è stato valutato in uno studio retrospettivo di revisione delle cartelle cliniche su 57 pazienti di età pari o superiore ai 2 anni affetti da PROS che hanno ricevuto Vijoice come parte di un programma di uso compassionevole. I pazienti eleggibili avevano manifestazioni cliniche di PROS che erano state valutate dal medico curante come severe o pericolose per la vita, che richiedevano un trattamento e che avevano evidenza documentata di mutazione del gene PIK3CA.

EPIK-P1 includeva 18 pazienti adulti nei quali la dose raccomandata di Vijoice era di 250 mg. Lo studio includeva anche 39 pazienti pediatrici (dai 2 a < 18 anni di età) di cui 35 pazienti hanno ricevuto la dose iniziale raccomandata di Vijoice pari a 50 mg. Il 25,6% dei pazienti pediatrici ha richiesto almeno un aumento della dose di Vijoice durante lo studio.

All'arruolamento, i pazienti avevano un'età mediana di 14 anni (intervallo: da 2 a 50 anni). Il 19,3% di pazienti aveva da 2 a < 6 anni, il 21,1 aveva da 6 a < 12 anni, il 28,1% aveva dai 12 fino a < 18 anni ed il 31,6% aveva ≥ 18 anni di età; il 57,9% era di sesso femminile. Dei pazienti arruolati, il 93,0% manifestava un iperaccrescimento congenito ed il 7,0% aveva un iperaccrescimento nella prima infanzia. I pazienti avevano manifestazioni eterogenee di PROS inclusi sindrome da iperaccrescimento lipomatoso congenito con malformazioni vascolari, nevi epidermici e scoliosi/anomalie scheletriche/spinali (CLOVES; 73,7%), megalencefalia-malformazione capillare-policomicrogria (MCAP; 14,0%), sindrome di Klippel-Trenaunay (KTS; 8,8%), lipomatosi infiltrante del volto (FIL; 5,3%), megalencefalia-malformazione capillare (MCM; 1,8%) e altre (3,5%). Il sette per cento (7,0%) dei pazienti presentava manifestazioni concomitanti di CLOVES e MCAP.

La durata mediana dell'esposizione a Vioice è stata di 18,1 mesi (intervallo: da 3,4 a 49,9 mesi) in tutti i pazienti, di 19,2 mesi (intervallo: da 8 a 49,9 mesi) nei pazienti adulti e di 18 mesi (intervallo: da 3,4 a 41,8 mesi) nei pazienti pediatrici. Il settantanove per cento (78,9%) di tutti i pazienti, 83,3% di pazienti adulti ed il 76,9% dei pazienti pediatrici hanno ricevuto Vioice per più di 12 mesi

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la proporzione di pazienti con risposta radiologica alla settimana 24 come valutato dalla revisione radiologica indipendente centrale (ICRR), definita come raggiungimento di una riduzione $\geq 20\%$ rispetto al basale nella somma del volume misurabile della lesione target (da 1 a 3 lesioni), a condizione che nessuna delle singole lesioni target avesse avuto un aumento $\geq 20\%$ rispetto al basale e in assenza di progressione delle lesioni non target e senza nuove lesioni

Gli endpoint di efficacia aggiuntivi includevano la durata della risposta (DOR), definita come il periodo dal primo riscontro di risposta documentata fino alla data della prima progressione della malattia documentata o della morte per qualsiasi causa.

I risultati di efficacia per i pazienti adulti, i pazienti pediatrici e tutti i pazienti sono presentati in Tabella 9. L'analisi primaria è stata eseguita su un sottogruppo della popolazione di efficacia (N=37), comprendente 32 pazienti senza una risposta mancante alla settimana 24 (analisi dei casi completi).

Tabella 9 Riassunto dei risultati di efficacia in EPIK-P1

Parametri di efficacia	Pazienti adulti	Pazienti pediatrici	Tutti i pazienti
Analisi primaria^{1, 2}			
Responders alla settimana 24, % (n/N) ³	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
IC al 95%	21,2, 86,3	13,2, 52,9	21,1, 56,3
Durata della risposta (DOR)			
Mediana in mesi (range)	NR (2,8+, 29,7+)	NR (0,03+, 42,9+)	NR (0,03+, 42,9+)
% ≥ 6 mesi	40	71	58
% ≥ 12 mesi	20	71	50
NR: Non raggiunto			
+: osservazione censurata			
¹ Al basale, 81% dei pazienti aveva 1 lesione target, 16% aveva 2 lesioni target, e 3% aveva 3 lesioni target.			
² Come valutato da ICRR.			

Due pazienti (pediatrici) hanno richiesto un intervento chirurgico a causa della progressione clinica della malattia (non confermata radiologicamente) dopo la settimana 24. Nessun paziente ha sviluppato una nuova lesione durante il trattamento con Vioice durante lo studio. Alla fine dello studio, il 91,2% di tutti i pazienti (88,9% dei pazienti adulti e il 92,3% dei pazienti pediatrici) stavano ancora ricevendo Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 è uno studio di fase II multicentrico, in aperto, interventistico (preceduto da un periodo retrospettivo non interventistico) in pazienti adulti e pediatrici con complicazioni severe o potenzialmente letali della PROS, trattati con Vioice nell'ambito di un programma di uso compassionevole, che hanno partecipato a EPIK P1 e hanno continuato a ricevere il trattamento con alpelisib dopo la conclusione di EPIK P1. Si trattava principalmente di uno studio di sicurezza, che includeva alcuni esiti di efficacia come endpoint secondari. La durata mediana dell'esposizione a Vioice è stata di 6,7 anni (intervallo: da 0,4 a 9,5).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vioice in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del PROS come da piano di investigazione pediatrica (PIP) P/0412/2022, per l'indicazione concessa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica delle compresse rivestite con film di alpelisib è stata studiata in pazienti di età pari o superiore a 2 anni con PROS, secondo uno schema posologico orale compreso tra 50 mg e 250 mg al giorno, assunte con il cibo.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di alpelisib con il cibo, il tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T_{max}) è stato di 3,0 ore. Il cibo influisce sull'assorbimento dell'alpelisib a dosi elevate e Vioice deve essere assunto immediatamente dopo i pasti, più o meno alla stessa ora ogni giorno (vedere i paragrafi 4.2 e 6.6).

Biodisponibilità relativa

Non è stato dimostrato che una compressa rivestita con film frantumata e somministrata come sospensione orale in acqua sia bioequivalente a una compressa rivestita con film integra. Tuttavia, in uno studio comparativo sulla biodisponibilità relativa a una dose di 300 mg raccomandata in ambito oncologico, la sospensione frantumata ha mostrato un'esposizione simile a quella delle compresse intere (rapporto C_{max} 1,00; rapporto AUC 0,96), indicando nessuna differenza clinicamente significativa nell'esposizione.

Il granulato di alpelisib 50 mg è bioequivalente alle compresse rivestite di alpelisib 50 mg nello stato postprandiale dopo un pasto LFLC, indicando che non vi sono differenze clinicamente rilevanti nella velocità e nell'entità dell'assorbimento di alpelisib tra queste due forme farmaceutiche quando somministrate con il cibo.

Effetto del cibo

L'assorbimento di alpelisib è influenzato dal cibo ad alte dosi. Un pasto ad alto contenuto di calorie e di grassi (*high-fat high-calorie*, HFHC) ha aumentato l' AUC_{inf} del 73% e il C_{max} dell'84% negli adulti volontari sani, dopo una dose orale singola di alpelisib di 300 mg raccomandata in ambito oncologico, rispetto allo stato a digiuno, mentre un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (LFLC) che ha aumentato l' AUC_{inf} del 77% e il C_{max} del 145%. La possibile causa dell'effetto del cibo è l'aumento della solubilità gastrointestinale da parte della bile che viene secreta in risposta all'assunzione di cibo indipendentemente del contenuto di grassi o calorie del pasto.

Non è stato osservato alcun effetto alimentare clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dell'alpelisib dopo una singola dose orale di 50 mg di alpelisib in granulato assunta con un pasto LFLC rispetto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

Alpelisib si lega moderatamente alle proteine con una frazione libera del 10,8% indipendentemente dalla concentrazione. Alpelisib si è distribuito equamente tra eritrociti e plasma con un rapporto *in vivo* sangue-plasma medio di 1,03. Poiché alpelisib è un substrato dei trasportatori di efflusso umani, non si prevede che si verifichi nell'uomo la penetrazione della barriera emato-encefalica. Il volume di distribuzione di alpelisib allo stato stazionario dopo somministrazione orale (V_{ss}/F) è stato stimato mediante modello PK di popolazione a circa 136 litri in un paziente di riferimento con PROS (femmina, funzione renale normale, 61 kg).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la formazione del metabolita idrolitico BZG791 ad opera dell'idrolisi chimica ed enzimatica degli amidi era un'importante via metabolica, seguita da un'idrossilazione mediata dal CYP3A4. L'idrolisi di alpelisib si verifica a livello sistemico sia per decomposizione chimica che per idrolisi enzimatica tramite enzimi ad alta capacità, espressi in modo ubiquitario (esterasi, amidasi, colinesterasi), non limitati al fegato. I metaboliti mediati dal CYP3A4 e i glucuronidi ammontavano a ~15% della dose; il BZG791 costituiva il ~40-45% della dose. Il resto della dose, che è stato trovato come alpelisib immutato nelle urine e nelle feci è stato escreto sotto forma di alpelisib o non è stato assorbito.

Eliminazione

L'emivita dell'alpelisib è stata stimata mediante modello PK di popolazione a 7,7 ore per un paziente di riferimento con PROS (femmina, funzione renale normale, 61 kg).

In uno studio di bilancio di massa nell'uomo, in seguito a somministrazione orale, alpelisib e i suoi metaboliti erano principalmente nelle feci (81,0%), come alpelisib o metabolizzato come BZG791. L'escrezione nell'urina è minore (13,5%) con alpelisib invariato (2%). In seguito a una singola dose orale di [^{14}C]-alpelisib, il 94,5% della dose radioattiva totale somministrata è stato recuperato entro 8 giorni.

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica è risultata essere lineare rispetto alla dose e all'ora dopo l'assunzione di cibo tra 30 e 450 mg. Dopo dosi multiple, l'esposizione ad alpelisib (AUC) allo stato stazionario è solo leggermente più alta rispetto a una singola dose, con un accumulo medio da 1,3 a 1,5 con un regime posologico giornaliero.

Interazione metabolica

Substrati del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

In uno studio di interazione farmacologica, la co-somministrazione di dosi ripetute di alpelisib 300 mg con una dose singola di substrati sensibili del CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinide), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP2B6 (bupropion), somministrati come cocktail, mostrano che non c'è un'interazione PK significativa. I dati per il substrato del CYP2B6 (bupropion) devono essere interpretati con cautela a causa della piccola dimensione del campione.

Nei soggetti sani, la co-somministrazione di un substrato del CYP2C9 (warfarin-S) con dosi ripetute di alpelisib 300 mg allo steady state, ha aumentato l'esposizione a warfarin-S in media del 34% e del 19% rispettivamente per AUC_{inf} e C_{max} , rispetto alla somministrazione con warfarin-S da solo. Questo indica che alpelisib è un inibitore debole del CYP2C9.

In uno studio di interazione farmacologica con il substrato sensibile del CYP3A4 e del P-gp everolimus, in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato, l'AUC è diminuita dell'11,2%. Non sono previsti cambiamenti clinicamente significativi a seguito dell'interazione farmacologica con i substrati del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4

In uno studio di interazione farmacologica, la somministrazione concomitante di alpelisib e rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ha confermato che esiste un'interazione PK clinicamente significativa tra alpelisib e potenti induttori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Interazione basata sui trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione del trasportatore renale di anioni organici OAT3 da parte di alpelisib (e/o del suo metabolita BZG791) non si può escludere nei pazienti alla dose terapeutica.

Alpelisib ha mostrato solo una debole inibizione *in vitro* nei confronti dei trasportatori di efflusso espressi in modo ubiquitario (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), dei trasportatori di soluti all'ingresso del fegato (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e dei trasportatori di soluti nel rene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Poiché le concentrazioni omeostatiche sistemiche non legate (o concentrazioni all'ingresso del fegato) sia alla dose terapeutica che alla dose massima tollerata sono significativamente inferiori alle costanti di inibizione non legate determinate sperimentalmente o all'IC₅₀, l'inibizione non si traduce in significatività clinica. A causa delle elevate concentrazioni di alpelisib nel lume intestinale, non è possibile escludere completamente un effetto sulla P-gp e sulla BCRP intestinali.

Popolazioni speciali

Effetto di età e genere

L'analisi PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e da pazienti adulti e pediatrici con PROS ha indicato che non si prevedono effetti clinicamente rilevanti di età e genere sull'esposizione sistemica di alpelisib tali da richiedere un adeguamento della dose.

Effetto del peso corporeo

Le analisi PK di popolazione basate sui dati di pazienti adulti affetti da cancro e di pazienti adulti e pediatrici affetti da PROS indicano che la clearance apparente e il volume di distribuzione di alpelisib aumentano con il peso corporeo. Di conseguenza, un peso corporeo inferiore è associato a una maggiore esposizione sistemica, mentre un peso corporeo più elevato è associato a una minore esposizione per la stessa dose. Sulla base dei dati disponibili, l'entità di questo effetto non è considerata clinicamente rilevante e non giustifica un aggiustamento della dose nei pazienti adulti con PROS.

Popolazione pediatrica (al di sotto dei 18 anni)

I dati PK osservati allo stato stazionario nei pazienti pediatrici con PROS indicano un chiaro effetto del peso corporeo sull'esposizione ad alpelisib. Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 18 anni trattati con alpelisib 50 mg una volta al giorno, l'AUC_{24h} media allo stato stazionario è diminuita da circa 7 250 ng·h/ml nei pazienti < 30 kg a 2 540 ng·h/ml nei pazienti ≥ 60 kg (diminuzione ≈65%), mentre la C_{max,ss} media è diminuita da circa 747 ng/ml a 300 ng/ml (diminuzione ≈60%).

La farmacocinetica di alpelisib nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni non è stata stabilita.

Anziani

Sulla base di un'analisi PK di popolazione in pazienti con cancro e pazienti con PROS che ha incluso 174 pazienti con cancro di età pari o superiore a 65 anni, con un'età massima di 87 anni, non si prevede alcun effetto clinicamente rilevante dell'età sull'esposizione sistemica di alpelisib. Non sono disponibili dati PK per pazienti anziani con PROS.

Popolazione/Etnia

L'analisi della PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e pazienti adulti e pediatrici con PROS, che ha incluso 542 pazienti bianchi, 107 pazienti asiatici, 12 pazienti neri o afroamericani, 21 pazienti di altra popolazione e 15 pazienti di popolazione sconosciuta, indica che non vi è alcun effetto clinicamente rilevante della popolazione sull'esposizione sistemica all'alpelisib.

L'analisi della PK della popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e pazienti adulti e pediatrici con PROS, che ha incluso 105 pazienti di popolazione ispanica o latina, 523 pazienti non di popolazione ispanica o latina e 69 pazienti di popolazione sconosciuta, indica che non vi è alcun effetto clinicamente rilevante dell'etnia sull'esposizione sistemica di alpelisib.

Compromissione epatica

Uno studio di PK su adulti con funzionalità epatica normale o compromessa ha indicato che la compromissione epatica moderata e severa non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione all'alpelisib (vedere paragrafo 4.2). Nei partecipanti con compromissione epatica severa, l'esposizione massima all'alpelisib era paragonabile a quella dei partecipanti sani ($C_{\max}$ GMR [rapporto medio geometrico]=1.00 e l'esposizione totale all'alpelisib era approssimativamente più alta del 26% (AUC_{last} GMR=1.26, AUC_{inf} GMR=1,25).

Compromissione renale

L'analisi PK di popolazione da dati provenienti da pazienti adulti con cancro e da pazienti adulti e pediatrici con PROS che ha incluso 433 pazienti con funzione renale normale ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min), 198 pazienti con compromissione renale lieve ($eGFR$ da 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} da 60 a < 90 ml/min), e 66 pazienti con compromissione renale moderata ($eGFR$ 30 < 60 ml/min/1,73 m²), indica che la compromissione renale lieve e moderata non ha un effetto sull'esposizione all'alpelisib che richiederebbe un aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati PK per pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute

La maggior parte degli effetti osservati di alpelisib sono legati all'attività farmacologica di alpelisib in quanto inibitore p110 α -specifico della via del PI3K, come l'influenza sull'omeostasi del glucosio che conduce a iperglicemia e il rischio di un aumento della pressione sanguigna. Il midollo osseo e il tessuto linfoide, il pancreas e alcuni organi riproduttivi di entrambi i generi sono stati i principali organi bersaglio per gli eventi avversi. In studi di tossicità ripetuta di 4 o 13 settimane iniziati su ratti di età compresa tra 8 e 10 settimane, sono stati osservati effetti degenerativi negli incisivi e nelle cartilagini di accrescimento delle ossa. Al livello al quale non si sono osservati eventi avversi (NOAEL) negli studi di tossicità a dosi ripetute per 4 settimane, i livelli di esposizione erano rispettivamente 1,3 e 2,5 volte l'esposizione stimata (AUC) nei pazienti adulti e pediatrici alla dose raccomandata di 250 e 50 mg/giorno. Nei studi di tossicità da somministrazione ripetuta di 13 settimane, i livelli di esposizione erano rispettivamente 0,2 e 0,3 volte l'esposizione stimata (AUC) in pazienti adulti e pediatrici alla dose raccomandata di 250 e 50 mg/giorno. Effetti sul midollo osseo, sulle cartilagini di accrescimento delle ossa, sugli incisivi e sul tessuto linfoide in genere erano reversibili alla cessazione del trattamento. Effetti sul pancreas e sugli organi riproduttivi non si sono del tutto risolti, ma hanno mostrato una tendenza alla risoluzione. In studi esplorativi sui ratti sono state osservate evidenze di alterazioni infiammatorie cutanee. Negli studi sulla tossicità da dosi ripetute, sono stati osservati eventi avversi a dosi clinicamente rilevanti basate sull'AUC.

Sicurezza farmacologica cardiovascolare

E' stata evidenziata *in vitro* una inibizione dei canali hERG (IC₅₀ di 9,4 µM, corrispondente a circa 4,2 µg/ml di farmaco libero) a concentrazioni rispettivamente circa 21-volte e 31-volte superiori alla concentrazione plasmatica massima stimata (picco) di alpelisib non legato nell'uomo in relazione ai dosaggi massimi raccomandati di alpelisib negli adulti e nei bambini di 250 mg/giorno (adulto) o 50 mg/giorno (età 2-5 anni). Nessun effetto elettrofisiologico rilevante è stato osservato nei cani.

Genotossicità e Cancerogenicità

Alpelisib non è risultato cancerogeno in uno studio di cancerogenicità di 2 anni condotto sui ratti quando somministrato tramite sondino orale a dosi giornaliere fino a 4 mg/kg (circa 0,3 volte l'esposizione clinica nei pazienti alla dose massima raccomandata di 250 mg/giorno sulla base dell'AUC).

I risultati di studi standard di genotossicità *in vitro* con alpelisib sono risultati negativi. Alpelisib non è risultato genotossico in uno studio di tossicità a dosi ripetute nei ratti, in cui è stata integrata l'analisi del micronucleo, fino a livelli di esposizione rispettivamente circa 2,6 e 5,0 volte l'esposizione stimata (AUC) nell'uomo alla dose raccomandata di alpelisib di 250 o 50 mg/giorno.

Tossicità riproduttiva

Studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che la somministrazione per via orale di alpelisib durante l'organogenesi ha indotto embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità. Nei ratti e nei conigli, dopo l'esposizione prenatale ad alpelisib, si sono osservate maggiori incidenze di perdite pre- e post-impianto, ridotto peso fetale e maggiori incidenze di anomalie fetali (ventricolo cerebrale dilatato, ridotta ossificazione e malformazioni scheletriche), a esposizioni inferiori a quelle medie attese nei pazienti adulti trattati con 250 mg/giorno, ad indicare una potenziale rilevanza clinica.

In studi di tossicità a dosi ripetute, si sono osservati eventi avversi sugli organi riproduttivi, come atrofia vaginale o uterina e variazioni del ciclo estrale nel ratto, diminuzione del peso di prostata e testicoli in ratti e cani e atrofia prostatica nei cani, a dosi clinicamente rilevanti in base all'AUC.

In studi di fertilità condotti in ratti maschi e femmine, sono stati osservati effetti simili sulla fertilità. Nelle femmine un aumento delle perdite pre- e post-impianto, che ha portato ad una riduzione del numero di siti di impianto e di embrioni vivi, è stato osservato a livelli di esposizione (AUC) di circa due volte la dose raccomandata nell'uomo di 250 mg. Nei maschi, la fertilità e le prestazioni riproduttive, inclusi i parametri di conta spermatica e di motilità, non sono state influenzate a livelli di esposizione equivalenti a livelli stimati di esposizione (AUC) negli umani alla dose raccomandata negli adulti di 250 mg/giorno. Tuttavia, a livelli di esposizione (AUC) pari o inferiori alla dose raccomandata nell'uomo di 250 mg/giorno, il peso delle ghiandole accessorie (vescicole seminali, prostata) era ridotto e correlato microscopicamente con atrofia e/o ridotta secrezione della prostata e delle vescicole seminali rispettivamente.

Fototossicità

Un test di fototossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibroblasti murini Balb/c 3T3 non ha rilevato una potenziale fototossicità rilevante per alpelisib.

Studi su animali giovani

In uno studio sulla tossicità in ratti giovani di 9 settimane condotto in animali di 7 giorni di età, il NOAEL di 6 mg/kg/die ha determinato livelli di esposizione (AUC) inferiori rispetto a quelli osservati nei pazienti pediatrici alla dose raccomandata di 50 mg/die. Alla dose di 20 mg/kg/die (da 2,2 a 4,2 volte l'esposizione stimata [AUC] nei pazienti pediatrici alla dose raccomandata di 50 mg/die), sono stati osservati effetti renali avversi e non reversibili che includevano un aumento minimo o moderato della deposizione vascolare/perivascolare di matrice extracellulare nei piccoli vasi e una degenerazione/rigenerazione tubulare minima o moderata nella papilla renale e nel midollo. Alla fine del periodo di recupero sono state osservate concentrazioni di azoto ureico leggermente più elevate. Non si prevede che questi effetti siano clinicamente rilevanti per i pazienti di età pari o superiore a 2 anni sulla base di un confronto interspecie dello sviluppo renale postnatale.

Inoltre, sono stati osservati peso corporeo inferiore, riduzione dell'aumento di peso corporeo, ritardo nella maturazione sessuale nei maschi e a una riduzione della lunghezza del femore a 20 mg/kg/die. Non sono stati riportati reperti istopatologici nelle ossa (compresa la cartilagine di accrescimento).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulose microcristallina (E460)
Mannitolo (E421)
Sodio amido glicolato
Ipromellosa (E464)
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella bustina originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in PET/alu/PE (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene).

Confezioni contenenti 28 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione di granulato per uso orale

Per i pazienti con una dose prescritta di 50 mg, Vioice granulato deve essere somministrato in uno dei seguenti modi:

- Versare il contenuto di una bustina direttamente sulla lingua e deglutire con circa 50-150 ml di acqua. Se necessario, sciacquare la bocca con altra acqua e deglutire per assicurarsi che non rimangano particelle in bocca.
- Versare il contenuto di una bustina in un bicchiere. Aggiungere da 5 a 15 ml di una bevanda (solo acqua, latte o succo di mela) o di un alimento morbido (solo purea di mela o yogurt) e somministrare immediatamente la miscela. Sciacquare il bicchiere con circa 10-40 ml della stessa bevanda o cibo morbido. Somministrare immediatamente la miscela e assicurarsi di somministrare l'intera dose. Se rimangono particelle, ripetere fino alla somministrazione della dose completa.

Gettare la miscela se non viene somministrata entro 2 ore dalla preparazione.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione del granulato tramite sondino per alimentazione

Per i pazienti che non possono deglutire, Vioice può essere somministrato tramite sondino per alimentazione. Il granulato di Vioice deve essere somministrato tramite un sondino nasogastrico (lunghezza massima valutata del sondino: 160 cm) in silicone o poliuretano di diametro 8-12 Fr o tramite sondino gastrico (lunghezza massima valutata del sondino: 3,5 cm) in silicone di diametro 12-24 Fr (vedere paragrafo 4.2).

Il granulato di Vioice deve essere preparato e somministrato come segue:

- Versare il contenuto della bustina in un bicchiere. Aggiungere 20 ml di acqua e mescolare con un cucchiaino fino ad ottenere una miscela. Preparare la miscela solo con acqua.
- Immediatamente dopo la preparazione, prelevare la miscela dal bicchiere con una siringa e somministrare tramite il sondino per alimentazione.
- Dopo la somministrazione del granulato tramite il sondino per alimentazione, aggiungere 20 ml di acqua nello stesso bicchiere. Mescolare il liquido con lo stesso cucchiaino per risospendere eventuali particelle rimanenti. Prelevare il contenuto dal bicchiere con la stessa siringa e somministrare tramite il sondino per alimentazione. Ripetere questo passaggio se ci sono particelle rimanenti.
- Gettare la miscela se non viene somministrata entro 60 minuti dalla preparazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare ulteriormente l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di alpelisib nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da spettro di crescita eccessiva correlata al gene PIK3CA (PROS), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio di fase II a braccio singolo CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 Dicembre 2032

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 50 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse
Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 50 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/001 28 compresse rivestite con film da 50 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 50 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. OTHER

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Prendere una compressa subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 125 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 125 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse
Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 125 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/002 28 compresse rivestite con film da 125 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vijoice 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 125 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 125 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Prendere una compressa subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 50 mg compresse rivestite con film
Vijoice 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg o 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

28 compresse da 50 mg
28 compresse da 200 mg
Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 250 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/003

28 compresse rivestite con film da 50 mg + 28 compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 50 mg compresse
Vijoice 200 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Prendere entrambe le compresse della fila colorata subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI 50 MG DI GRANULATO IN BUSTINA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vijoice 50 mg granulato in bustina
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 50 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Granulato in bustina

28 bustine
Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 50 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella bustina originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2042/004 28 bustine

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vijoice 50 mg granulato
alpelisib
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vioice 50 mg compresse rivestite con film
Vioice 125 mg compresse rivestite con film
Vioice 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vioice e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vioice
3. Come prendere Vioice
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vioice
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vioice e a cosa serve

Cos'è Vioice

Vioice contiene il principio attivo alpelisib, che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K).

A cosa serve Vioice

Vioice è usato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con una condizione grave o pericolosa per la vita chiamata spettro di crescita eccessiva correlata al gene PIK3CA (PROS). PROS include un'ampia gamma di malattie rare che causano una incontrollata crescita eccessiva di parti del corpo a causa di alcune variazioni (mutazioni) in un gene chiamato PIK3CA.

Questo gene porta alla produzione di una proteina che istruisce le cellule del corpo a crescere e moltiplicarsi. Le modifiche nel gene fanno sì che questa proteina funzioni in modo irregolare e, di conseguenza, aiutano le cellule a crescere e moltiplicarsi in modo anomalo.

Come funziona Vioice

Vioice funziona bloccando gli effetti di enzimi (proteine) chiamati fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Questi enzimi aiutano le cellule anomale a crescere e moltiplicarsi. Bloccando la loro azione, Vioice può ridurre la crescita e la diffusione incontrollata delle cellule anomale ed aiutare a ridurre la crescita eccessiva dei tessuti ed i segni ed i sintomi della malattia nei pazienti.

Se ha domande sul funzionamento di Vioice o vuole sapere perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vioice

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico, che possono anche essere diverse dalle informazioni generali contenute in questo foglio. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Non prenda Vioice

- se è allergico ad alpelisib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chieda consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vioice.

Se prima di prendere Vioice si verifica una delle seguenti condizioni, informi il medico o il farmacista:

- se ha mai avuto una grave reazione allergica, incluso
 - o sindrome di Stevens-Johnson (SJS, una reazione molto grave con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea dolorosa che colpisce la pelle, la bocca, gli occhi e i genitali);
 - o eritema multiforme (EM, una reazione cutanea che provoca macchie o chiazze rosse sulla pelle e che può somigliare a un bersaglio o un “occhio di bue” con un centro rosso scuro circondato da anelli rossi più chiari);
 - o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, una reazione cutanea combinata con febbre, gonfiore facciale, linfonodi ingrossati e danno renale o epatico), o
 - o necrolisi epidermica tossica (TEN, una grave reazione cutanea; i possibili sintomi includono pelle arrossata, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle, febbre, eruzione cutanea).
- se ha, o ha avuto in passato, alti livelli di zucchero nel sangue o diabete (o segni di alti livelli di zucchero nel sangue, come sete eccessiva e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del normale, produzione di quantità di urina maggiori del solito, stanchezza, nausea, aumento di appetito con perdita di peso).

Se durante il trattamento con Vioice si verifica una delle seguenti condizioni, informi immediatamente il medico o il farmacista:

- eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro corto, respirazione difficoltosa, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle (possibili segni di gravi reazioni allergiche).
- problemi respiratori nuovi o modificati come difficoltà o dolore alla respirazione, tosse, respiro rapido, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle, singhiozzo (possibili segni di polmonite non infettiva o polmonite).
- aumento della sete e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del solito, stanchezza, aumento di appetito con perdita di peso, confusione, nausea, vomito, odore fruttato dell'alito, respirazione difficoltosa e pelle secca o arrossata, che possono essere segni di un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) e delle sue complicazioni.
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle accompagnata a volte con febbre (possibili segni di una delle seguenti condizioni della pelle: sindrome di Stevens Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)).
- diarrea grave o intenso dolore addominale o feci con muco o sangue, che possono essere segni di infiammazione dell'intestino (colite).

Il medico potrebbe dover trattare questi sintomi, sospendere temporaneamente la terapia, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento con Vioice (vedere “Quanto Vioice prendere” nel paragrafo 3).

Esegua regolarmente test sui livelli di zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e dopo la fine del trattamento con Vioice.

- Il medico le indicherà come, quando e dove sottoporsi agli esami del sangue prima di iniziare e regolarmente durante il trattamento con Vioice per monitorare i livelli di zucchero nel sangue. In base ai risultati, il medico può prescrivere un medicinale per abbassare i livelli di zucchero nel sangue, sospendere temporaneamente o ridurre la dose di Vioice, oppure interrompere definitivamente il trattamento con Vioice.
- Il trattamento con Vioice può essere iniziato solo se i livelli di zucchero nel sangue sono corretti. Vioice può aumentare i livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia), condizione che può essere grave e necessitare di un trattamento.
- Se ha determinate condizioni prima di iniziare il trattamento con Vioice, come alti livelli di zucchero nel sangue, diabete, obesità, o se ha più di 75 anni, sarà necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue durante le prime settimane di trattamento con Vioice. In seguito, sarà necessario sottoporsi ad esami del sangue almeno una volta al mese, a seconda dei livelli di zucchero nel sangue.

Bambini e adolescenti

Vioice non deve essere usato in bambini al di sotto dei 2 anni di età. Gli effetti a lungo termine di Vioice sulla crescita e sullo sviluppo nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adolescenti non sono noti.

Altri medicinali e Vioice

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- ciclosporina, un medicinale usato per sopprimere la risposta del sistema immunitario
- rifampicina, un medicinale per trattare la tubercolosi e alcune altre infezioni gravi
- carbamazepina e fenitoina, medicinali usati per trattare crisi convulsive o convulsioni
- erba di San Giovanni (anche conosciuta come iperico, *Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per trattare la depressione e altre condizioni

Si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro che un medicinale che sta assumendo sia compreso tra quelli sopra elencati.

Gravidanza

Vioice non deve essere utilizzato in donne che sono in gravidanza o sospettano di esserlo. Vioice può danneggiare il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è una donna in età fertile, il medico deve accertarsi che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Vioice. Ciò include la possibilità di eseguire un test di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Vioice passi nel latte materno. Quindi non deve allattare al seno durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Consigli sulla contraccezione femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con Vioice. Non è noto se Vioice riduca l'efficacia degli anticoncezionali ormonali. Se usa anticoncezionali ormonali, dovrebbe usare anche un metodo barriera. Chiedi al medico quali sono i metodi di contraccezione appropriati. Se pensa di essere incinta dopo aver iniziato il trattamento con Vioice, informi immediatamente il medico.

Consigli sulla contraccezione maschile

Durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento, i pazienti uomini devono usare un preservativo durante il rapporto sessuale con le proprie partner in età fertile. Se la partner di un paziente sospetta di poter essere incinta durante questo periodo deve informare immediatamente il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con Vioice può generare stanchezza o visione offuscata, perciò si consiglia cautela nel guidare veicoli e nell'utilizzare macchinari durante il trattamento con Vioice.

Vioice contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compresse rivestite con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Vioice

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto Vioice prendere

Di norma la dose iniziale di Vioice negli adulti è di 250 mg una volta al giorno. Di norma la dose iniziale di Vioice negli adolescenti e nei bambini (di età pari o superiore ai 2 anni) è di 50 mg una volta al giorno. Il medico deciderà la dose giusta per lei.

A seconda della dose prescritta, il numero di compresse da prendere è il seguente:

- dose di 50 mg: una compressa da 50 mg
- dose di 125 mg: una compressa da 125 mg
- dose di 250 mg: una compressa da 200 mg ed una compressa da 50 mg

A seconda della risposta del suo corpo al trattamento con Vioice, il medico potrà decidere di adeguare la dose di Vioice (vedere paragrafo 2). È molto importante che lei segua le istruzioni che le darà il medico. Qualora comparissero alcuni effetti indesiderati, il medico potrà chiederle di abbassare la dose oppure sospendere il trattamento per un certo periodo di tempo oppure interromperlo definitivamente.

Quando prendere Vioice

Le compresse di Vioice sono fornite in confezioni contenenti dei blister. Ogni blister mostra quale(i) compressa(e) prendere ogni giorno della settimana. Segua le istruzioni riportate sul blister.

Prenda Vioice una volta al giorno, subito dopo l'assunzione di cibo. Prendere Vioice alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Come prendere Vioice

Le compresse di Vioice devono essere ingerite intere e non devono essere masticate o suddivise prima dell'ingestione. Non ingerisca compresse rotte, incrinare o comunque danneggiate poiché in questo modo potrebbe non assumere la dose completa di Vioice. Se non può deglutire le compresse, può assumere Vioice come una sospensione (questo significa mescolato con acqua) nel modo seguente:

- Mettere la(e) compressa(e) di Vioice in un bicchiere contenente da 50 a 150 ml di acqua e lasciare riposare per circa 5 minuti prima di frantumarla(e). **Usare solo acqua.**
- Frantumare la(e) compressa(e) con un cucchiaino e mescolare fino a scioglierla(e). La sospensione sarà torbida e potrebbe vedere dei frammenti di compressa.
- **Bere subito la sospensione.**
- Aggiungere circa da 20 a 50 ml di acqua nello stesso bicchiere e mescolare con lo stesso cucchiaino. Deglutire quindi l'intero contenuto del bicchiere per essere sicuri che l'intera dose venga consumata. Ripetere questo passaggio se necessario.
- Gettare ogni sospensione di Vioice che non sia stata consumata entro 60 minuti dalla preparazione.

Somministrazione di Vioice tramite sondino per alimentazione

I pazienti che non possono deglutire Vioice sotto forma di compresse o sospensione possono riceverlo tramite alcuni sondini per alimentazione. Il tipo di sondino sarà indicato dal medico. Le compresse devono essere preparate come una sospensione (questo significa mescolato con acqua) nel modo seguente:

- Mettere la(e) compressa(e) di Vioice in un bicchiere contenente 40 ml di acqua e lasciare riposare per circa 5 minuti prima di frantumarla(e). **Usare solo acqua.**
- Frantumare la(e) compressa(e) con un cucchiaino e mescolare fino a scioglierla(e). La sospensione sarà torbida e potrebbe vedere dei frammenti di compressa.
- Prelevare la sospensione dal bicchiere con una siringa e somministrarla subito attraverso il sondino per alimentazione.
- Aggiungere circa 40 ml di acqua nello stesso bicchiere e mescolare con lo stesso cucchiaino. Quindi aspirare tutto il contenuto dal bicchiere con la stessa siringa e somministrare tramite il sondino. Ripetere questo passaggio se ci sono ancora pezzi di compressa nella siringa o nel bicchiere.
- Gettare ogni sospensione di Vioice che non sia stata consumata entro 60 minuti dalla preparazione.

Per quanto tempo prendere Vioice

Prenda Vioice per il periodo che le indicherà il medico.

Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi o anni. Il medico monitorerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Per qualsiasi domanda sulla durata della terapia con Vioice, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Vioice di quanto deve

Le persone che hanno assunto troppe compresse di Vioice hanno manifestato effetti che sono effetti indesiderati noti di Vioice, inclusi livelli elevati di zucchero nel sangue, nausea, stanchezza ed eruzione cutanea. Se accidentalmente prende troppe compresse o se qualcun altro prende accidentalmente il suo medicinale, si rivolga immediatamente ad un medico o ad un ospedale per assistenza. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Vioice

Se dimentica di prendere una dose di Vioice, può comunque prenderla, subito dopo l'assunzione di cibo, fino a 9 ore dopo l'ora in cui avrebbe dovuto prenderla. Se sono trascorse più di 9 ore dall'orario previsto, salti la dose per quel giorno. Il giorno successivo prenda la dose al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se vomita dopo la dose di Vioice

Se vomita dopo aver assunto la(e) compressa(e) di Vioice, non assuma altre compresse fino alla successiva dose programmata.

Se interrompe il trattamento con Vioice

Interrompere il trattamento con Vioice può causare un peggioramento delle sue condizioni. Non interrompa l'assunzione di Vioice a meno che non glielo abbia ordinato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Vioice, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se manifesta effetti indesiderati gravi, **interrompa l'assunzione di questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**

Molto comuni (*possono interessare più di 1 persona su 10*):

- livelli elevati di zucchero nel sangue, chiamato anche iperglicemia. Possibili sintomi includono: sete eccessiva, bisogno di urinare più frequentemente del solito o produzione di quantità di urina maggiori del solito, aumento di appetito con perdita di peso

Comuni (*possono interessare fino a 1 persona su 10*):

- reazioni allergiche severe. Possibili sintomi includono: eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro corto, respirazione difficoltosa, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto e/o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle.

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati comprendono quelli sotto elencati. Se questi effetti indesiderati si aggravano, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Molto comuni (*possono interessare più di 1 persona su 10*):

- appetito ridotto
- mal di testa
- diarrea
- vomito
- lesioni o ulcere della bocca con infiammazione delle gengive (stomatite)
- nausea
- dolore addominale
- eruzione cutanea
- infiammazione della pelle con eruzione cutanea (dermatite)
- pelle secca
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)

Comuni (*possono interessare fino a 1 persona su 10*):

- disidratazione
- acne
- prurito
- secchezza delle mucose

Durante il trattamento con Vijoice i risultati di alcuni esami del sangue possono essere anomali, come indicato di seguito:

Molto comuni:

- basso livello di fosforo o di calcio nel sangue (diminuzione del fosforo, diminuzione del calcio)
- alto livello di creatinina o di zucchero nel sangue (aumento della creatinina, aumento del glucosio)
- alti livelli nel sangue di emoglobina glicosilata (un marcatore dei livelli di zucchero nel sangue nelle ultime 8-12 settimane)
- alti livelli nel sangue dell'enzima lipasi (aumento della lipasi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vioice

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota un danneggiamento della confezione o se vi sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vioice

- Il principio attivo di Vioice è alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Vioice da 50 mg contiene 50 mg di alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Vioice da 125 mg contiene 125 mg di alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Vioice da 200 mg contiene 200 mg di alpelisib.
- Gli altri componenti sono:
 - nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460), mannitolo (E421), sodio amido glicolato (vedere paragrafo 2 "Vioice contiene sodio"), ipromellosa (E464), magnesio stearato (E470b).
 - materiale di rivestimento: ipromellosa (E464), ferro ossido rosso (applicabile solo per i dosaggi 50 mg e 200 mg) e giallo (E172), titanio diossido (E171), Macrogol (E1521), talco (E553b).

Descrizione dell'aspetto di Vioice e contenuto della confezione

Vioice 50 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde, giallo chiaro, con impresso "C7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Diametro di circa 7 mm.

Vioice 125 mg compresse rivestite con film sono compresse ovaloidi, giallo scuro, con impresso "Y7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Dimensioni approssimative: 13 mm x 6 mm.

Vioice 200 mg compresse rivestite con film sono compresse ovaloidi, giallo pallido, con impresso "CL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Dimensioni approssimative: 16 mm x 7 mm.

Vioice viene fornito in forma di compresse rivestite con film in blister. Vioice è disponibile in confezioni delle seguenti dimensioni:

- confezioni contenenti compresse rivestite con film da 50 mg (per pazienti che assumono una dose giornaliera di 50 mg)
 - confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 28 compresse rivestite con film.

- confezioni contenenti compresse rivestite con film da 125 mg (per pazienti che assumono una dose giornaliera da 125 mg)
 - confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 28 compresse rivestite con film.
- confezioni contenenti compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg (per pazienti che assumono una dose giornaliera di 250 mg)
 - Confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 56 compresse rivestite con film (28 compresse da 50 mg e 28 compresse da 200 mg).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vijoice 50 mg granulato in bustina alpelisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vijoice e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vijoice
3. Come prendere Vijoice
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vijoice
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vijoice e a cosa serve

Cos'è Vijoice

Vijoice contiene il principio attivo alpelisib, che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K).

A cosa serve Vijoice

Vijoice è usato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con una condizione grave o pericolosa per la vita chiamata spettro di crescita eccessiva correlata al gene PIK3CA (PROS). PROS include un'ampia gamma di malattie rare che causano una incontrollata crescita eccessiva di parti del corpo a causa di alcune variazioni (mutazioni) in un gene chiamato PIK3CA.

Questo gene porta alla produzione di una proteina che istruisce le cellule del corpo a crescere e moltiplicarsi. Le modifiche nel gene fanno sì che questa proteina funzioni in modo irregolare e, di conseguenza, aiutano le cellule a crescere e moltiplicarsi in modo anomalo.

Come funziona Vijoice

Vijoice funziona bloccando gli effetti di enzimi (proteine) chiamati fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Questi enzimi aiutano le cellule anomale a crescere e moltiplicarsi. Bloccando la loro azione, Vijoice può ridurre la crescita e la diffusione incontrollata delle cellule anomale ed aiutare a ridurre la crescita eccessiva dei tessuti ed i segni ed i sintomi della malattia nei pazienti.

Se ha domande sul funzionamento di Vijoice o vuole sapere perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vioice

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico, che possono anche essere diverse dalle informazioni generali contenute in questo foglio. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Non prenda Vioice

- se è allergico ad alpelisib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Vioice.

Se prima di prendere Vioice si verifica una delle seguenti condizioni, informi il medico o il farmacista:

- se ha mai avuto una grave reazione allergica, incluso
 - o sindrome di Stevens-Johnson (SJS, una reazione molto grave con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea dolorosa che colpisce la pelle, la bocca, gli occhi e i genitali);
 - o eritema multiforme (EM, una reazione cutanea che provoca macchie o chiazze rosse sulla pelle e che può somigliare a un bersaglio o un “occhio di bue” con un centro rosso scuro circondato da anelli rossi più chiari);
 - o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, una reazione cutanea combinata con febbre, gonfiore facciale, linfonodi ingrossati e danno renale o epatico), o
 - o necrolisi epidermica tossica (TEN, una grave reazione cutanea; i possibili sintomi includono pelle arrossata, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle, febbre, eruzione cutanea).
- se ha, o ha avuto in passato, alti livelli di zucchero nel sangue o diabete (o segni di alti livelli di zucchero nel sangue, come sete eccessiva e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del normale, produzione di quantità di urina maggiori del solito, stanchezza, nausea, aumento di appetito con perdita di peso).

Se durante il trattamento con Vioice si verifica una delle seguenti condizioni, informi immediatamente il medico o il farmacista:

- eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro corto, respirazione difficoltosa, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle (possibili segni di gravi reazioni allergiche).
- problemi respiratori nuovi o modificati come difficoltà o dolore alla respirazione, tosse, respiro rapido, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle, singhiozzo (possibili segni di polmonite non infettiva o polmonite).
- aumento della sete e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del solito, stanchezza, aumento di appetito con perdita di peso, confusione, nausea, vomito, odore fruttato dell'alito, respirazione difficoltosa e pelle secca o arrossata, che possono essere segni di un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) e delle sue complicazioni.
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle accompagnata a volte con febbre (possibili segni di una delle seguenti condizioni della pelle: sindrome di Stevens Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)).
- diarrea grave o intenso dolore addominale o feci con muco o sangue, che possono essere segni di infiammazione dell'intestino (colite).

Il medico potrebbe dover trattare questi sintomi, sospendere temporaneamente la terapia, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento con Vioice (vedere “Quanto Vioice prendere” nel paragrafo 3).

Esegua regolarmente test sui livelli di zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e dopo la fine del trattamento con Vioice.

- Il medico le indicherà come, quando e dove sottoporsi agli esami del sangue prima di iniziare e regolarmente durante il trattamento con Vioice per monitorare i livelli di zucchero nel sangue. In base ai risultati, il medico può prescrivere un medicinale per abbassare i livelli di zucchero nel sangue, sospendere temporaneamente o ridurre la dose di Vioice, oppure interrompere definitivamente il trattamento con Vioice.
- Il trattamento con Vioice può essere iniziato solo se i livelli di zucchero nel sangue sono corretti. Vioice può aumentare i livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia), condizione che può essere grave e necessitare di un trattamento.
- Se ha determinate condizioni prima di iniziare il trattamento con Vioice, come alti livelli di zucchero nel sangue, diabete, obesità, o se ha più di 75 anni, sarà necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue durante le prime settimane di trattamento con Vioice. In seguito, sarà necessario sottoporsi ad esami del sangue almeno una volta al mese, a seconda dei livelli di zucchero nel sangue.

Bambini e adolescenti

Vioice non deve essere usato in bambini al di sotto dei 2 anni di età. Gli effetti a lungo termine di Vioice sulla crescita e sullo sviluppo nei bambini a partire dai 2 anni di età e negli adolescenti non sono noti.

Altri medicinali e Vioice

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- ciclosporina, un medicinale usato per sopprimere la risposta del sistema immunitario
- rifampicina, un medicinale per trattare la tubercolosi e alcune altre infezioni gravi
- carbamazepina e fenitoina, medicinali usati per trattare crisi convulsive o convulsioni
- erba di San Giovanni (anche conosciuta come iperico, *Hypericum perforatum*), un medicinale di origine vegetale usato per trattare la depressione e altre condizioni

Si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro che un medicinale che sta assumendo sia compreso tra quelli sopra elencati.

Gravidanza

Vioice non deve essere utilizzato in donne che sono in gravidanza o sospettano di esserlo. Vioice può danneggiare il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è una donna in età fertile, il medico deve accertarsi che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Vioice. Ciò include la possibilità di eseguire un test di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Vioice passi nel latte materno. Quindi non deve allattare al seno durante il trattamento con questo medicinale e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose.

Consigli sulla contraccezione femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con Vioice. Non è noto se Vioice riduca l'efficacia degli anticoncezionali ormonali. Se usa anticoncezionali ormonali, dovrebbe usare anche un metodo barriera. Chiedi al medico quali sono i metodi di contraccezione appropriati. Se pensa di essere incinta dopo aver iniziato il trattamento con Vioice, informi immediatamente il medico.

Consigli sulla contraccezione maschile

Durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento, i pazienti uomini devono usare un preservativo durante il rapporto sessuale con le proprie partner in età fertile. Se la partner di un paziente sospetta di poter essere incinta durante questo periodo deve informare immediatamente il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con Vioice può generare stanchezza o visione offuscata, perciò si consiglia cautela nel guidare veicoli e nell'utilizzare macchinari durante il trattamento con Vioice.

Vioice contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Vioice

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto Vioice prendere

Di norma la dose iniziale di Vioice negli adulti è di 250 mg una volta al giorno. Di norma la dose iniziale di Vioice negli adolescenti e nei bambini (di età pari o superiore ai 2 anni) è di 50 mg una volta al giorno. Il medico deciderà la dose giusta per lei.

Per una dose prescritta di 50 mg, assumere una bustina di granulato da 50 mg.

A seconda della risposta del suo corpo al trattamento con Vioice, il medico potrà decidere di adeguare la dose di Vioice (vedere paragrafo 2). È molto importante che lei segua le istruzioni che le darà il medico. Qualora comparissero alcuni effetti indesiderati, il medico potrà chiederle di sospendere il trattamento per un certo periodo di tempo oppure interromperlo definitivamente.

Quando prendere Vioice

Prenda Vioice una volta al giorno, subito dopo l'assunzione di cibo. Prendere Vioice alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Come prendere Vioice

Ogni bustina è per una dose singola. Non utilizzare la bustina se il sigillo è rotto.

Prendere Vioice granulato come segue:

- Tenere la bustina di granulato con la linguetta di apertura in alto.
- Agitare delicatamente la bustina per assicurarsi che i granuli di Vioice siano nella parte inferiore della bustina.
- Usando le forbici, aprire la bustina lungo la linea di taglio.
- Estrarre il granulato dalla bustina in uno dei seguenti modi:
 - Versare il granulato dalla bustina direttamente sulla lingua, picchiettando i lati e la parte superiore della bustina se necessario per assicurarsi che sia completamente vuota. Ingoiare con circa 50-150 ml di acqua soltanto. Se rimane granulato in bocca, sciacquare con ulteriore acqua e deglutire per assicurarsi di aver assunto l'intera dose.
 - Versare il granulato da una singola bustina in un bicchiere, picchiettando i lati e la parte superiore della bustina se necessario per assicurarsi che sia completamente vuota. Aggiungere da 5 a 15 ml di una bevanda (soltanto acqua, latte o succo di mela) o cibo morbido (soltanto purea di mela o yogurt) e assumere subito la miscela. Sciacquare il bicchiere con circa 10-40 ml della stessa bevanda o cibo morbido. Assumere immediatamente la miscela e assicurarsi di aver assunto l'intera dose. Ripetere questo passaggio finché nel bicchiere non rimane più miscela.
- Gettare la miscela di Vioice che non sia stata consumata entro 2 ore dalla preparazione.

Somministrazione di Vioice tramite sondino per alimentazione

I pazienti che non possono deglutire Vioice direttamente come granulato o miscela possono riceverlo tramite alcuni sondini per alimentazione. Il tipo di sondino sarà indicato dal medico. Il granulato deve essere preparato come segue:

- Versare il granulato da una singola bustina in un bicchiere, picchiettando i lati e la parte superiore della bustina se necessario per assicurarsi che sia completamente vuota.
- Aggiungere circa 20 ml di acqua nello stesso bicchiere e mescolare con un cucchiaino. Quindi aspirare tutto il contenuto dal bicchiere con una siringa e somministrare tramite il sondino. Ripetere questo passaggio fino a che non ci sia miscela rimanente nel bicchiere o nella siringa.
- Gettare la miscela di Vioice che non sia stata consumata entro 60 minuti dalla preparazione.

Per quanto tempo prendere Vioice

Prenda Vioice per il periodo che le indicherà il medico.

Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi o anni. Il medico monitorerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Per qualsiasi domanda sulla durata della terapia con Vioice, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Vioice di quanto deve

Le persone che hanno assunto troppo granulato di Vioice possono manifestare effetti che sono effetti indesiderati noti di Vioice, inclusi livelli elevati di zucchero nel sangue, nausea, stanchezza ed eruzione cutanea. Se accidentalmente prende troppo granulato o se qualcun altro prende accidentalmente il suo medicinale, si rivolga immediatamente ad un medico o ad un ospedale per assistenza. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Vioice

Se dimentica di prendere una dose di Vioice, può comunque prenderla, subito dopo l'assunzione di cibo, fino a 9 ore dopo l'ora in cui avrebbe dovuto prenderla. Se sono trascorse più di 9 ore dall'orario previsto, salti la dose per quel giorno. Il giorno successivo prenda la dose al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se vomita dopo la dose di Vioice

Se vomita dopo aver assunto il granulato di Vioice, non assuma altro granulato fino alla successiva dose programmata.

Se interrompe il trattamento con Vioice

Interrompere il trattamento con Vioice può causare un peggioramento delle sue condizioni. Non interrompa l'assunzione di Vioice a meno che non glielo abbia ordinato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Vioice, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se manifesta effetti indesiderati gravi, **interrompa l'assunzione di questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**

Molto comuni (*possono interessare più di 1 persona su 10*):

- livelli elevati di zucchero nel sangue, chiamato anche iperglicemia. Possibili sintomi includono: sete eccessiva, bisogno di urinare più frequentemente del solito o produzione di quantità di urina maggiori del solito, aumento di appetito con perdita di peso

Comuni (*possono interessare fino a 1 persona su 10*):

- reazioni allergiche severe. Possibili sintomi includono: eruzione cutanea, prurito, orticaria, respiro corto, respirazione difficoltosa, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto e/o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle.

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati comprendono quelli sotto elencati. Se questi effetti indesiderati si aggravano, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Molto comuni (*possono interessare più di 1 persona su 10*):

- appetito ridotto
- mal di testa
- diarrea
- vomito
- lesioni o ulcere della bocca con infiammazione delle gengive (stomatite)
- nausea
- dolore addominale
- eruzione cutanea
- infiammazione della pelle con eruzione cutanea (dermatite)
- pelle secca
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)

Comuni (*possono interessare fino a 1 persona su 10*):

- disidratazione
- acne
- prurito
- secchezza delle mucose

Durante il trattamento con Vijoice i risultati di alcuni esami del sangue possono essere anomali, come indicato di seguito:

Molto comuni:

- basso livello di fosforo o di calcio nel sangue (diminuzione del fosforo, diminuzione del calcio)
- alto livello di creatinina o di zucchero nel sangue (aumento della creatinina, aumento del glucosio)
- alti livelli nel sangue di emoglobina glicosilata (un marcatore dei livelli di zucchero nel sangue nelle ultime 8-12 settimane)
- alti livelli nel sangue dell'enzima lipasi (aumento della lipasi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vijoice

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella bustina originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota un danneggiamento della confezione o se vi sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vioice

- Il principio attivo di Vioice è alpelisib.
- Ogni bustina di Vioice 50 mg granulato contiene 50 mg di alpelisib.
- Gli altri componenti sono:
 - Cellulosa microcristallina (E460), mannitolo (E421), sodio amido glicolato (vedere paragrafo 2 "Vioice contiene sodio"), ipromellosa (E464), magnesio stearato (E470b).

Descrizione dell'aspetto di Vioice e contenuto della confezione

Vioice 50 mg granulato in bustina è una miscela scorrevole di polvere e granulato di colore da bianco a quasi bianco in una bustina.

Ciascuna confezione contiene 28 bustine (fornitura per 28 giorni per pazienti con dose giornaliera di 50 mg).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatta il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).