

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película
Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película
Vijoice 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de alpelisib.

Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de alpelisib.

Vijoice 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alpelisib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo claro, redondo, com bordos biselados curvos, com gravação “C7” numa face e “NVR” na outra face. Diâmetro aproximado: 7 mm.

Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo escuro, oval, com bordos biselados curvos, com gravação “Y7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo pálido, oval, com bordos biselados curvos, com gravação “CL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 16 mm x 7 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vijoice é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com 2 anos ou mais com manifestações graves ou potencialmente fatais de espectro de sobrecrecimento relacionado com o gene PIK3CA (PROS - *PIK3CA-related overgrowth spectrum*) que requeiram tratamento sistémico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vijoice deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de PROS.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em doentes adultos é 250 mg, tomada uma vez por dia. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer progressão da doença, agravamento dos sintomas relacionados com PROS, ou se ocorrer toxicidade inaceitável, conforme avaliado pelo médico assistente.

População pediátrica (2 a < 18 anos de idade)

A dose inicial recomendada em doentes pediátricos é 50 mg, tomada uma vez por dia. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer progressão da doença, agravamento dos sintomas relacionados com PROS, ou se ocorrer toxicidade inaceitável, conforme avaliado pelo médico assistente.

Em doentes pediátricos ≥ 6 anos de idade, deve ser considerado um aumento de dose para 125 mg uma vez por dia para otimização da resposta (clínica/radiológica) após 24 semanas de tratamento com 50 mg uma vez por dia. Quando um doente pediátrico fizer 18 anos deverá considerar-se um aumento gradual da dose até 250 mg. Os aumentos de dose recomendados por grupo de idade estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 Níveis de dose recomendados para a população pediátrica (2 a < 18 anos de idade)

Idade do doente (anos)	Dose inicial	Aumento de dose
2 a < 6	50 mg uma vez por dia	Não aplicável
6 a < 18	50 mg uma vez por dia	125 mg uma vez por dia

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, pode ser tomada imediatamente a seguir a uma refeição no prazo de 9 horas após a hora em que é habitualmente tomada. Após mais de 9 horas, a dose desse dia não deve ser tomada. No dia seguinte, a dose deve ser tomada à hora habitual.

Vómitos

Se o doente vomitar depois de tomar a dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia e deve continuar no esquema posológico habitual, no dia seguinte à hora habitual.

Modificações de doses

A gestão de reações adversas medicamentosas (RAM) graves ou intoleráveis pode obrigar à interrupção temporária, redução e/ou descontinuação de Vijoice.

As reduções de dose de Vijoice recomendadas para RAM nas populações adulta e pediátrica estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 Recomendações de redução de dose de Vijoice nas RAM em doentes adultos e pediátricos

Ação	Dose de Vijoice antes da redução de dose	Dose de Vijoice reduzida
Doentes adultos		
Primeira redução de dose	250 mg uma vez por dia	125 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	125 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia
Doentes pediátricos		
Redução de dose	125 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia
	50 mg uma vez por dia	Não aplicável

Vijoice deve ser descontinuado em doentes adultos ou pediátricos que não consigam tolerar 50 mg por dia.

As Tabelas 3 a 6 resumem as recomendações de interrupção, redução ou descontinuação da dose de Vijoice na gestão de RAM específicas. A avaliação clínica do médico, incluindo a confirmação laboratorial de valores se considerado necessário, deve orientar o plano de gestão para cada doente com base na avaliação individual do benefício/risco.

Hiperglicemia

A consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ser sempre considerada e é recomendada para os doentes pré-diabéticos ou para aqueles com glicose em jejum (GJ) > 250 mg/dl ou 13,9 mmol/l, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos.

A consulta com um especialista em diabetes ou um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ocorrer sempre para os doentes diabéticos.

Tabela 3 Modificação de dose e gestão de hiperglicemia

Valores GJ ¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
A modificação e a gestão de dose devem ser apenas baseadas em valores de GJ (plasma/sangue).	
Grau 1 > LSN*-160 mg/dl ou > LSN-8,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Vijoice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais ² .
Grau 2 > 160-250 mg/dl ou > 8,9-13,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Vijoice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais ² . Doentes adultos: - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias com tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, reduzir a dose de Vijoice em 1 nível de dose e seguir as recomendações específicas por valor de GJ. Doentes pediátricos: - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias com tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, interromper Vijoice até recuperação para grau ≤ 1, e depois reiniciar Vijoice na dose de 50 mg, e seguir as recomendações específicas por valor de GJ.

Grau 3 > 250-500 mg/dl ou > 13,9-27,8 mmol/l	Interromper Vioice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais² e considerar medicamentos antidiabéticos adicionais, como a insulina³, durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia como clinicamente indicado. Administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado (por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar). Doentes adultos: • Se GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. • Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, recomenda-se a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia. • Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias após tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. Doentes pediátricos: • Se GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, reiniciar Vioice na dose de 50 mg. • Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, recomenda-se a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia para determinar se o tratamento com Vioice deve ser reiniciado ou descontinuado permanentemente. • Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias após tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. • Se repetir hiperglicemia no grau ≥ 3, considerar descontinuação permanente de Vioice.
Grau 4 > 500 mg/dl ou > 27,8 mmol/l	Interromper Vioice. Iniciar ou intensificar tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3} (administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado [por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar]), reavaliar GJ nas 24 horas seguintes e conforme clinicamente indicado. • Se GJ diminuir para ≤ 500 mg/dl ou $\leq 27,8$ mmol/l, seguir as recomendações específicas por valor de GJ para grau 3. • Se GJ confirmada > 500 mg/dl ou > 27,8 mmol/l, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice.
*LSN: limite superior do normal ¹ Os níveis de glicose em jejum (GJ) refletem o grau de hiperglicemia de acordo com CTCAE Versão 4.03. CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. ² Os medicamentos antidiabéticos aplicáveis, tais como metformina em doentes ≥ 10 anos ou inibidores da SGLT2 ou sensibilizadores da insulina (tais como tiazolidinedionas ou inibidores da dipeptidil peptidase-4) em doentes adultos, devem ser iniciados e as recomendações para a dosagem e para a titulação de dose incluídas nas respetivas informações do medicamento devem ser revistas juntamente com as diretrizes locais de tratamento da diabetes. ³ Como recomendado no programa de uso compassivo, pode utilizar-se insulina durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia. Contudo, pode não ser necessário na maioria dos casos de hiperglicemia induzida por alpelisib, tendo em conta a curta semivida do alpelisib e a expectativa de normalização dos níveis de glicose no seguimento da interrupção de Vioice.	

Erupção cutânea

A administração de anti-histamínicos orais pode ser considerada, com carácter profilático, ao iniciar o tratamento com Vioice. Adicionalmente, recomendam-se os anti-histamínicos para a gestão dos sintomas de erupção cutânea.

O tratamento corticosteroide tópico deve ser iniciado aos primeiros sinais de erupção cutânea e os corticosteroides sistêmicos devem ser considerados nas erupções cutâneas moderadas a graves. Pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar Vioice de acordo com a gravidade da erupção cutânea, como descrito na Tabela 4. Se o diagnóstico for uma reação adversa cutânea grave (RACG), Vioice deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.4).

Tabela 4 Modificação de dose e gestão de erupção cutânea

Grau¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos²
Todos os graus	Deve ser sempre considerada consulta com um dermatologista.
Grau 1 (< 10% ASC* com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento corticosteroide tópico. Considerar adicionar tratamento com anti-histamínico oral para gestão de sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar em 28 dias de tratamento apropriado, adicionar uma dose baixa de corticosteroides sistêmicos.
Grau 2 (10-30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico e tratamento anti-histamínico oral. Considerar tratamento corticosteroide sistémico em dose baixa. Se a erupção cutânea recuperar para grau ≤ 1 em 10 dias, os corticosteroides sistêmicos podem ser descontinuados.
Grau 3 (por ex. erupção cutânea grave que não responde a gestão medicamentosa) (> 30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper Vioice e iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico/sistémico e tratamento anti-histamínico oral. Doentes adultos: • Após recuperação da erupção cutânea para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos: • Após recuperação da erupção cutânea para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg enquanto se mantém o tratamento oral com anti-histamínicos ou descontinuar Vioice permanentemente. • Descontinuar permanentemente Vioice se: ○ Os anti-histamínicos estavam a ser administrados aquando do início da erupção e a dose não puder ser aumentada ○ A erupção cutânea voltar para grau ≥ 3
Grau 4 (por ex. bolhas de intensidade grave, vesículas ou lesões cutâneas exfoliativas) (qualquer % de ASC associada a sobreinfecção extensa, com indicação para antibióticos por via intravenosa; consequências com risco de vida)	Descontinuar permanentemente Vioice.
*ASC: área de superfície corporal ¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0. ² A administração de anti-histamínicos antes do início da erupção cutânea pode reduzir a incidência e a gravidade da erupção cutânea.	

Diarreia ou colite

Em doentes pediátricos, deve-se considerar consultar um médico experiente em condições gastrointestinais.

Tabela 5 Modificação de dose e gestão de diarreia ou colite

Grau¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
Grau 1	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado.
Grau 2	Interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, depois reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Doentes adultos²: - Para grau ≥ 2 recorrente, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, e reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos²: - Para grau ≥ 2 recorrente, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, e reiniciar Vioice na dose de 50 mg.
Grau 3	Interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Doentes adultos^{2,3}: - Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos^{2,3}: - Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg ou descontinuar permanentemente Vioice. - Para grau ≥ 3 recorrente, considerar descontinuação permanente de Vioice.
Grau 4	Descontinuar permanentemente Vioice ³ .
¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0 ² Para colite grau 2 e 3, considerar tratamento adicional, tais como esteróides. ³ Para diarreia grau 3 e 4, devem gerir-se os doentes de acordo com os cuidados padrão locais incluindo, monitorização de eletrólitos, administração de medicamentos antieméticos e antidiarreicos e/ou reposição de líquidos e suplementos de eletrólitos, conforme clinicamente indicado.	

Tabela 6 Modificação de dose e gestão de outras toxicidades (excluindo hiperglicemia, erupção cutânea, diarreia ou colite)

Grau ¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado ^{2,3,4,5} .
Grau 3	Interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Doentes adultos^{2,3}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos^{4,5}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg ou descontinuar permanentemente Vioice. • Se a RAM regressar a grau ≥ 3, considerar descontinuação permanente de Vioice. • Considerar consultar um médico qualificado com especialização específica na área da RAM em questão.
Grau 4	Descontinuar permanentemente Vioice.
¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0 ² Para aumento de bilirrubina total de grau 2 em doentes adultos, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Se a recuperação ocorrer em ≤ 14 dias, reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Se a recuperação ocorrer em > 14 dias, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. ³ Para pancreatite de grau 2 e 3 em doentes adultos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar no nível de dose mais baixo seguinte. Apenas é permitida uma redução de dose. Se repetir toxicidade, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. ⁴ Para aumento de bilirrubina total de grau 2 em doentes pediátricos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Se a recuperação ocorrer em ≤ 14 dias, reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Se a recuperação ocorrer em > 14 dias reiniciar Vioice na dose de 50 mg (em doentes a receber doses de 125 mg ou 50 mg). ⁵ Para pancreatite de grau 2 e 3 em doentes pediátricos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar Vioice na dose de 50 mg. Se a toxicidade se repetir, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice.	

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução nesta população, pois não existem dados clínicos disponíveis.

Compromisso hepático

Com base num estudo de compromisso hepático em participantes adultos com função hepática normal ou comprometida, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh classe A, B ou C, respetivamente) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética (PK) populacional, em doentes adultos com cancro e em doentes adultos e pediátricos com PROS, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 a < 90 ml/min) ou moderado (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave (TFGe ≤ 30 ml/min/1,73 m²) uma vez que não existe experiência com alpelisib nesta população.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vioice em crianças com < 2 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vijoice é para utilização por via oral. Deve ser tomado imediatamente após a ingestão de alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias (ver secção 5.2).

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (não devem ser mastigados ou divididos antes de serem ingeridos) ou administrados como uma suspensão oral em doentes que não conseguem engolir comprimidos (ver secção 6.6).

Vijoice comprimidos que estejam partidos, rachados ou que não estejam intactos aquando da abertura da embalagem não devem ser utilizados.

A doentes que não conseguem engolir, Vijoice pode ser administrado através de sonda de alimentação. Os comprimidos revestidos por película devem ser preparados como uma suspensão e administrada através de uma sonda nasogástrica de poliuretano ou silicone com 5-12 Fr de diâmetro ou através de uma sonda gástrica de silicone com 12-24 Fr de diâmetro (ver secção 6.6).

Forma farmacêutica alternativa

Vijoice também está disponível como granulado em saqueta de 50 mg. Vijoice granulado deve apenas ser utilizado para obter uma dose de 50 mg; não devem ser utilizadas várias saquetas ou parte de uma saqueta.

Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Vijoice 50 mg granulado em saqueta.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)

Ocorreram reações graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema), com manifestação de sintomas, que incluiu mas não se limitou, a dispneia, rubor, erupção cutânea, febre ou taquicardia, em doentes tratados com Vijoice (ver secção 4.8). Vijoice deve ser permanentemente descontinuado e não deve ser reiniciado em doentes com reações graves de hipersensibilidade. Deve ser prontamente iniciado o tratamento apropriado.

Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Foram observadas reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (EM), necrólise epidérmica tóxica (NET), e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico e podem ocorrer em doentes tratados com Vijoice.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com antecedentes de RACG.

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de RACG (por ex. pródromo de febre, sintomas de estado gripal, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva). Na presença de sinais e sintomas de RACG, Vijoice deve ser interrompido até ter sido determinada a etiologia da reação. Recomenda-se uma consulta com um dermatologista.

Se for confirmada uma RACG, Vijoice deve ser permanentemente descontinuado. Vijoice não deve ser re-introduzido em doentes que tenham experienciado RACG anteriores. Se não for confirmada uma RACG, Vijoice pode necessitar de modificações de doses, corticosteroides sistémicos ou tópicos, ou tratamento anti-histamínico oral conforme descrito na Tabela 4 (ver secção 4.2).

Hiperglicemia

Foi observada hiperglicemia grave, em alguns casos associada a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não-cetônica (SHHNC), em doentes tratados com Vioice (ver secção 4.8). Foram observados casos fatais de cetoacidose em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico.

O estado inicial diabético e pré-diabético, IMC inicial ≥ 30 e idade inicial ≥ 75 anos foram considerados fatores de risco para hiperglicemia em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico.

Uma vez que a hiperglicemia pode ocorrer com início rápido após iniciar o tratamento, recomenda-se automonitorizar frequentemente nas primeiras 4 semanas e especialmente nas primeiras 2 semanas do tratamento, conforme clinicamente indicado. Na Tabela 7 recomenda-se um calendário específico para monitorização da GJ.

Todos os doentes devem ser aconselhados sobre alterações do estilo de vida que possam reduzir a hiperglicemia (por ex. restrições dietéticas e atividade física).

Tabela 7 Calendário de monitorização de GJ

	Calendário recomendado de monitorização dos níveis de GJ* e HbA1c em todos os doentes tratados com Vioice	Calendário de monitorização recomendado dos níveis de GJ e HbA1c em doentes diabéticos, pré-diabéticos, com IMC ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos tratados com Vioice
Na avaliação inicial, antes de iniciar o tratamento com Vioice	Determinar GJ, HbA1c, e otimizar os níveis de glicemia do doente (ver Tabela 3).	
Após iniciar o tratamento com Vioice	Monitorizar/auto-monitorizar a GJ pelo menos uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas, depois pelo menos uma vez a cada 4 semanas, e conforme clinicamente indicado, de acordo com as instruções de um profissional de saúde ¹ .	Monitorizar/auto-monitorizar a GJ mais frequentemente durante pelo menos duas semanas. Depois continuar a monitorizar a GJ tão frequentemente conforme necessário para gestão da hiperglicemia e de acordo com as indicações de um profissional de saúde ¹ .
	HbA1c deve ser monitorizada a cada 3 meses conforme clinicamente indicado.	
Se se desenvolver hiperglicemia após iniciar o tratamento com Vioice	Monitorizar a GJ regularmente, de acordo com os cuidados padrão locais e pelo menos até diminuição da GJ para níveis normais.	
	Durante o tratamento com medicamentos antidiabéticos, continuar a monitorizar a GJ pelo menos uma vez por semana durante 8 semanas, seguido de uma vez a cada 2 semanas, e monitorizar GJ de acordo com as indicações de um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.	
*GJ: Glicose em jejum		
¹ Toda a monitorização da glicose deve ser realizada de acordo com o critério do médico e conforme clinicamente indicado.		

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia (por ex. sede excessiva, micção mais frequente que o habitual ou urina em maior quantidade que o habitual, aumento do apetite com perda de peso).

A segurança de Vioice em doentes com diabetes Tipo 1 e diabetes Tipo 2 não controlada não foi estabelecida. Doentes com antecedentes de diabetes *mellitus* podem necessitar de tratamento diabético intensificado e devem ser monitorizados.

De acordo com a gravidade da hiperglicemia, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Vioice como descrito na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Pneumonite

Foi observada pneumonite, incluindo casos graves de pneumonite/doença pulmonar intersticial aguda, em doentes adultos tratados com alpelisib em contexto oncológico e pode ocorrer em doentes tratados com Vioice. Os doentes devem ser aconselhados a reportar prontamente quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos. Nos doentes que apresentem sintomas respiratórios novos ou agravados ou com suspeita de desenvolvimento de pneumonite, o tratamento com Vioice deve ser interrompido imediatamente e o doente avaliado em relação a pneumonite. Deve ser considerado um diagnóstico de pneumonite não-infecciosa em doentes que apresentem sinais e sintomas respiratórios não específicos como hipoxia, tosse, dispneia, ou infiltrados intersticiais no exame radiológico e nos quais foram excluídas causas infecciosas, neoplásicas ou outras, através de investigação apropriada. Vioice deve ser permanentemente descontinuado em todos os doentes com pneumonite confirmada.

Diarreia ou colite

Foram observadas diarreia grave e as suas consequências clínicas, tais como desidratação e lesão renal aguda, e colite em doentes adultos durante o tratamento com alpelisib em contexto oncológico e pode ocorrer em doentes tratados com Vioice.

Os doentes devem ser monitorizados para diarreia e outros sintomas de colite, tais como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Com base na gravidade da diarreia ou colite, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Vioice conforme descrito na Tabela 5 (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento antidiarreico, aumentar os líquidos orais e notificar o médico se ocorrer diarreia ou outros sintomas de colite enquanto estiverem a tomar Vioice. Os doentes com colite podem necessitar de tratamento adicional, tais como de ação entérica e/ou esteroides sistémicos.

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com alpelisib e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento com alpelisib. Como atualmente se desconhece se o alpelisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem também usar um método de barreira (ver secção 4.6).

Os doentes homens com parceiras sexuais que estejam grávidas, possam estar grávidas ou possam engravidar devem utilizar preservativo durante as relações sexuais, enquanto estiverem a tomar alpelisib e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento com alpelisib (ver secção 4.6).

População pediátrica

Os efeitos a longo prazo de Vioice no crescimento e desenvolvimento em doentes pediátricos de 2 a < 18 anos de idade com PROS são desconhecidos.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de alpelisib

Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

O alpelisib é um substrato da BCRP *in vitro*. A BCRP está envolvida na exportação hepatobiliar e secreção intestinal de alpelisib, pelo que a inibição da BCRP no fígado e no intestino durante a eliminação pode conduzir a um aumento na exposição sistémica ao alpelisib. Como tal, aconselha-se precaução e monitorização de toxicidade durante o tratamento concomitante com inibidores da BCRP (por ex. ciclosporina).

Medicamentos que podem diminuir a concentração plasmática de alpelisib

Agentes redutores da acidez

A coadministração do antagonista do recetor H2 ranitidina em associação com uma dose oral única de 300 mg de alpelisib recomendada em contexto oncológico, reduziu ligeiramente a biodisponibilidade de alpelisib e diminuiu de forma geral a exposição ao alpelisib. Na presença de uma refeição pobre em gorduras e calorias (LFLC - *low-fat low-calorie*), em média a AUC_{inf} foi diminuída em 21% e a C_{max} em 36%, com ranitidina. Na ausência de alimentos, o efeito foi mais pronunciado, com uma diminuição de 30% na AUC_{inf} e de 51% na C_{max} com ranitidina em comparação com o estado em jejum sem coadministração de ranitidina. A análise PK da população revelou que a coadministração de agentes redutores da acidez, incluindo inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2 e antiácidos, não tem efeito significativo na farmacocinética do alpelisib. Como tal, alpelisib pode ser coadministrado com agentes redutores da acidez, desde que o alpelisib seja tomado imediatamente após os alimentos (ver secção 4.2).

Indutores CYP3A4

A administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia (um indutor forte da CYP3A4) durante 7 dias seguida da co-administração de uma única dose oral de 300 mg de alpelisib no dia 8, diminuiu a C_{max} de alpelisib em 38% e a AUC em 57% em adultos saudáveis (N=25). A co-administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia durante 15 dias com 300 mg de alpelisib uma vez por dia a começar no dia 8 até ao dia 15 diminuiu o estado estacionário da C_{max} de alpelisib em 59% e a AUC em 74%.

A co-administração com um indutor forte da CYP3A4 diminui a AUC de alpelisib, o que pode diminuir a eficácia de alpelisib. A co-administração de alpelisib com indutores fortes da CYP3A4 (ex. apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, erva de São João [*Hypericum perforatum*]) deve ser evitada e deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem, ou com um potencial mínimo, de induzir a CYP3A4.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo alpelisib

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Não é necessário ajuste de dose quando alpelisib é coadministrado com substratos CYP3A4 (por ex. everolimus, midazolam), substratos CYP2C8 (por ex. repaglinida), substratos CYP2C9 (por ex. varfarina), substratos CYP2C19 (por ex. omeprazol). Não foram observadas alterações relevantes na exposição para substratos CYP2B6 (por ex. bupropiom). quando foram coadministrados com alpelisib, no entanto os resultados devem ser considerados com precaução devido aos dados limitados (ver secção 5.2).

Num estudo de interação medicamentosa, a coadministração de alpelisib com everolimus, um substrato CYP3A4 sensível, foi confirmado que não existem interações PK clinicamente significativas (diminuição da AUC em 11,2%) entre alpelisib e substratos CYP3A4. Não se observou alteração da exposição ao everolimus com doses de alpelisib entre 250 a 300 mg.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com alpelisib aumentou a exposição da S-varfarina em média em 34% e 19% para AUC_{inf} e C_{max} respectivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente, o que indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que o alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) tem potencial para inibir as atividades dos transportadores de medicamentos OAT3 e BCRP e gp-P intestinais. Alpelisib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis destes transportadores que apresentem margem terapêutica estreita, uma vez que alpelisib pode aumentar a exposição sistêmica a estes substratos.

Contraceptivos hormonais

Não foram realizados estudos de potencial de interação medicamentosa entre alpelisib e contraceptivos hormonais.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos voluntários saudáveis e doentes oncológicos (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento. Como atualmente se desconhece se o alpelisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem também usar um método de barreira.

Os doentes homens com parceiras sexuais que estejam grávidas, possam estar grávidas ou possam engravidar devem utilizar preservativo durante as relações sexuais, enquanto estiverem a tomar Vijoice e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de alpelisib em mulheres grávidas. Contudo, o mecanismo de ação de alpelisib sugere um risco de malformações congénitas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Vijoice não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com alpelisib.

Nas mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada a existência de gravidez antes do início do tratamento com Vijoice.

Amamentação

Desconhece-se se alpelisib é excretado no leite humano.

Devido ao potencial de reações adversas graves em recém nascidos/lactentes amamentados, recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento e pelo menos 1 semana após a última dose de Vijoice.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de alpelisib na fertilidade. Com base em estudos de toxicidade repetida e de fertilidade em animais, o alpelisib pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vioice sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Ocorreram fadiga e visão turva em doentes adultos tratados com alpelisib em contexto oncológico e podem ocorrer em doentes tratados com Vioice. Caso sintam fadiga ou visão enevoada durante o tratamento os doentes devem ser aconselhados a ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos doentes adultos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos, as RAM mais frequentes (todos os graus) foram hiperglicemia (27,8%), diarreia (27,8%), cefaleia (22,2%), estomatite (16,7%), alopecia (16,7%), dermatite (16,7%), pele seca (16,7%) e náuseas (11,1%). As RAM de grau 3-4 foram fosfato sanguíneo diminuído (11,1%), desidratação (5,6%), creatinina sanguínea aumentada (5,6%) e glicose aumentada (5,6%). As RAM graves (todos os graus) foram desidratação (5,6%) e hiperglicemia (5,6%). A RAM alopecia (todos os graus) levou a redução da dose (5,6%). As RAM que conduziram a interrupções de dose (todos os graus) foram vômitos (5,6%), náuseas (5,6%), secura das mucosas (5,6%) e cefaleia (5,6%).

Em doentes pediátricos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos, as RAM mais frequentes (todos os graus) foram estomatite (23,1%) e diarreia (12,8%). Não foram notificadas RAM de grau 3-4. As RAM graves (todos os graus) foram vômitos (2,6%) e desidratação (2,6%). As RAM que conduziram a interrupções de dose (todos os graus) foram vômitos (2,6%) e desidratação (2,6%).

As RAM mais frequentes em doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II (todos os graus) foram dor abdominal (33,7%), cefaleia (30,3%), diarreia (28,1%) e vômitos (24,7%). As RAM de grau 3-4 foram lipase aumentada (3,4%), diminuição do apetite (1,1%) e diarreia (1,1%). As RAM graves (todos os graus) foram diarreia (1,1%), cefaleia (1,1%) e erupção cutânea (1,1%). Interrupções de dose devidas a uma RAM ocorreram em 9,0% de doentes; as RAM mais frequentes que conduziram a interrupção de dose foram vômitos (2,2%), erupção cutânea (2,2%) e diarreia (2,2%). As RAM que conduziram a descontinuação permanente (todos os graus) foram alopecia (2,2%) e diminuição do apetite (1,1%).

Lista tabelada das reações adversas

A lista de reações adversas é baseada em dados de estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos de 18 adultos e 39 doentes pediátricos, que foram tratados com alpelisib num programa de uso compassivo com uma dose inicial de 250 mg em doentes adultos e 50 mg em doentes pediátricos. A duração mediana de exposição foi 42 meses (intervalo: 3,4 a 74,8 meses). A lista de reações adversas é também baseada em dados de um estudo clínico intervencional de fase II em 89 doentes pediátricos (incluindo 82 doentes com 6 a < 18 anos de idade e 7 doentes com 2 a < 6 anos de idade), que foram tratados com alpelisib com uma dose inicial de 50 mg, durante uma duração mediana de exposição de aproximadamente 30 meses. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAM são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100 < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8 RAM observadas em doentes que receberam Vioice

Reação adversa medicamentosa	Dados agregados do período retrospectivo de EPIK-P1 e EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Categoria de maior frequência em doentes adultos e pediátricos
	Doentes adultos N = 18	Doentes pediátricos N = 39	Doentes pediátricos N = 89	
	Todos os graus n (%)	Todos os graus n (%)	Todos os graus n (%)	
Doenças do sistema imunitário				
Hipersensibilidade [#]	-	-	-	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Hiperglicemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Muito frequentes
Diminuição do apetite	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Muito frequentes
Desidratação	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Frequentes
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Muito frequentes
Vómitos	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Muito frequentes
Estomatites	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Muito frequentes
Náuseas	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Muito frequentes
Dor abdominal	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ³	-	-	10 (11,2)	Muito frequentes
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Muito frequentes
Pele seca	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Muito frequentes
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Muito frequentes
Acne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Frequentes
Prurido	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Secura das mucosas ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico⁷				
Fosfato sanguíneo diminuído	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Muito frequentes
Cálcio sanguíneo diminuído ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Muito frequentes
Creatinina sanguínea aumentada	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Muito frequentes
Hemoglobina glicosilada aumentada ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Muito frequentes
Glucose aumentada	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Muito frequentes
Lipase aumentada ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Muito frequentes

Classificação de acordo com CTCAE Versão 4.03.

¹ Os dados do EPIK-P2 dizem respeito ao período de tratamento com alpelisib que inclui doentes pediátricos que receberam pelo menos uma dose de alpelisib, incluindo doentes que transitaram de placebo para alpelisib após o período de 16 semanas controlado por placebo.

² Hiperglicemia: incluindo hiperglicemia, hemoglobina glicosilada aumentada e glicose sanguínea aumentada.

³ Erupção cutânea: incluindo erupção cutânea, erupção cutânea eritematose erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular e erupção cutânea papular. Erupção cutânea foi notificada em 13,8% dos doentes adultos tratados com a dose não recomendada de 125 mg de alpelisib no EPIK-P2.

⁴ Dermatite: incluindo dermatite, erupção medicamentosa e eczema.

⁵ Acne: incluindo acne e dermatite acneiforme.

⁶ Secura das mucosas: incluindo boca seca e secura vulvovaginal.

⁷ As frequências dos termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram as piores medições laboratoriais após os valores iniciais.

⁸ Foram usados valores corrigidos de cálcio para este parâmetro.

⁹ Não há tabela CTCAE disponível.

¹⁰ Foi notificada lipase aumentada em 23,8% dos doentes adultos tratados na dose não recomendada 125 mg de alpelisib no estudo EPIK-P2.

* Quarenta doentes no estudo EPIK-P3 continuaram a ser tratados num período prospetivo. Dados adicionais de segurança de uma análise a 3 anos do período prospetivo do estudo EPIK-P3, com uma duração adicional mediana de exposição de 39,1 meses (intervalo: 17-42 meses) não mostrou RAM adicionais ou anomalias laboratoriais clinicamente relevantes.

Foram consideradas reações adversas medicamentosas notificadas fora da população de segurança dos estudos EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. A categoria de frequência é estimada a partir do estudo EPIK-P2, de acordo com a *SmPC Guideline 2009* secção 4.8, reações adversas de notificações espontâneas.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

Nos doentes incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos que tiveram pelo menos um evento de diarreia (10/57), a mediana de tempo até ao início de diarreia de qualquer grau foi 61,3 semanas (intervalo: 3,3 a 123,1 semanas) e 12,4 semanas (intervalo: 2,4 a 133,4 semanas) em doentes adultos e pediátricos, respetivamente. Foi notificada diarreia de grau 2 (grau máximo) em 2,6% dos doentes pediátricos. Foram utilizados medicamentos antidiarreicos em 11,1% dos doentes adultos para gerir os sintomas (ver secção 4.2).

Nos doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II que tiveram pelo menos um evento de diarreia (25/89), a mediana de tempo até ao início de diarreia de qualquer grau foi 14,1 semanas (intervalo: 0,1 a 71,1 semanas). Foi notificada diarreia de grau 2 e grau 3 em 3,4% e 1,1% dos doentes, respetivamente. O grau máximo foi grau 3. Foram utilizados medicamentos antidiarreicos em 13,5% dos doentes pediátricos para gerir os sintomas (ver secção 4.2).

Alopecia

Nos doentes adultos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos que tiveram pelo menos um evento de alopecia (3/18), a mediana de tempo até ao início de alopecia de qualquer grau foi 31,6 semanas (intervalo: 13,0 a 34,0 semanas). Nos doentes adultos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II tratados com a dose não recomendada de alpelisib de 125 mg, foi notificada alopecia em 36,3% dos doentes.

Nos doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II que tiveram pelo menos um evento de alopecia (11/89), a mediana de tempo até ao início de alopecia de qualquer grau foi 40,4 semanas (intervalo: 3,6 a 110,6 semanas).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas associadas a sobredosagem em contexto oncológico, foram consistentes com o perfil de segurança de alpelisib e incluíram hiperglicemia, náuseas, astenia e erupção cutânea.

Gestão

Devem ser iniciadas medidas sintomáticas e de suporte gerais em todos os casos de sobredosagem que seja necessário. Não existe um antídoto conhecido para Vijoice.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), código ATC: L01EM03

Mecanismo de ação

Alpelisib é um inibidor α -específico da fosfatidilinositol-3-quinase de classe I (PI3K α). As mutações com ganho de função no gene que codifica a subunidade catalítica α da PI3K (PIK3CA) levam à ativação da PI3K α e à sinalização AKT, à transformação celular e à geração de tumores em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Mutações somáticas ativadoras no gene PIK3CA, que conduzem a um genótipo em mosaico, têm sido identificadas como causadoras de um espectro de sobrecrecimento e malformações, que englobam um vasto grupo de doenças clinicamente reconhecíveis conhecidas como PROS.

Eficácia e segurança clínicas

EPIK-P1

Vijoice foi avaliado nos estudos retrospectivos de revisão retrospectiva de registos clínicos em 57 doentes com 2 anos de idade e mais com PROS que receberam Vijoice como parte de um programa de uso compassivo. Os doentes elegíveis tinham manifestações clínicas de PROS que foram avaliadas pelo médico assistente como graves ou potencialmente fatais e a necessitar de tratamento e com evidência documentada de mutação no gene PIK3CA.

EPIK-P1 incluiu 18 doentes adultos para os quais a dose recomendada de Vijoice foi 250 mg. O estudo também incluiu 39 doentes pediátricos (2 a < 18 anos de idade), dos quais 35 receberam a dose inicial recomendada de Vijoice de 50 mg. Vinte e cinco por cento (25,6%) dos doentes pediátricos necessitaram pelo menos de um aumento de dose de Vijoice durante o estudo.

No momento da inclusão no estudo, os doentes tinham uma mediana de idade de 14 anos (intervalo: 2 a 50 anos). 19,3% dos doentes tinham 2 a < 6 anos de idade, 21,1% tinham 6 a < 12 anos de idade, 28,1% tinham 12 a < 18 anos de idade, e 31,6% tinham $\geq$ 18 anos de idade; 57,9% eram do sexo feminino. Dos doentes incluídos, 93,0% tinham sobrecrecimento congénito e 7,0% tiveram início precoce de sobrecrecimento. Os doentes tinham manifestações heterogêneas de PROS incluindo síndrome de sobrecrecimento lipomatoso congénito, malformações vasculares, nevos epidérmicos e anomalias da coluna vertebral/esqueléticas/escoliose (CLOVES; 73,7%), megalencefalia-malformação capilar polimicrogiria com (MCAP; 14,0%), síndrome de KlippelTrenaunay (SKT; 8,8%), lipomatose infiltrativa da face (LIF; 5,3%), megalencefalia-malformação capilar (MMC; 1,8%), e outra (3,5%). Sete por cento (7,0%) dos doentes apresentaram manifestações simultâneas de CLOVES e MCAP.

A mediana de duração de exposição a Vijoice foi 18,1 meses (intervalo: 3,4 a 49,9 meses) em todos os doentes, 19,2 meses (intervalo: 8 a 49,9 meses) nos doentes adultos, e 18 meses (intervalo: 3,4 a 41,8 meses) nos doentes pediátricos. Setenta e nove por cento (78,9%) de todos os doentes, 83,3% dos doentes adultos e 76,9% dos doentes pediátricos receberam Vijoice durante mais de 12 meses.

O principal parâmetro de avaliação de eficácia do estudo foi a proporção de doentes com resposta radiológica na semana 24, conforme determinado por revisão independente de radiologia central (RIRC), definida pela obtenção de $\geq$ 20% de redução em relação ao valor inicial na soma do volume das lesões-alvo mensuráveis (1 a 3 lesões), desde que nenhuma das lesões-alvo individuais apresentasse um aumento de $\geq$ 20% em relação ao valor inicial e na ausência de progressão de lesões não alvo e sem novas lesões.

Parâmetros de eficácia adicionais incluíram a duração da resposta (DR), definida como o tempo desde a primeira resposta documentada até à data da primeira progressão ou morte documentada devido a qualquer causa.

Os resultados de eficácia em doentes adultos, pediátricos e todos os doentes são apresentados na Tabela 9. A análise primária foi realizada num subconjunto da população de eficácia (N=37), compreendendo 32 doentes sem falta de resposta na semana 24 (análise completa do caso).

Tabela 9 Resumo dos resultados de eficácia no estudo EPIK-P1

Parâmetros de eficácia	Doentes adultos	Doentes pediátricos	Todos os doentes
Análise primária^{1, 2}			
Respondedores na semana 24, % (n/N) IC 95%	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Duração da resposta (DR)			
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,8+; 29,7+)	NA (0,03+; 42,9+)	NA (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 meses	40	71	58
% ≥ 12 meses	20	71	50
NA: Não atingido +: observação censurada ¹ No início do estudo, 81% dos doentes tinham 1 lesão-alvo, 16% tinham 2 lesões-alvo, e 3% tinham 3 lesões-alvo. ² Conforme determinado por ICRR.			

Dois doentes pediátricos necessitaram de cirurgia devido a progressão clínica da doença (não radiologicamente confirmada) após a semana 24. Nenhum doente desenvolveu uma nova lesão enquanto recebia Vioice durante o estudo. No final do estudo, 91,2% de todos os doentes (88,9% dos doentes adultos e 92,3% dos doentes pediátricos) continuavam a receber Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 é um estudo intervencional, aberto, multicêntrico de fase II (precedido por um período retrospectivo não intervencional) em doentes adultos e pediátricos com complicações graves ou potencialmente fatais de PROS que foram tratados com Vioice como parte de um programa de uso compassivo, participaram no estudo EPIK-P1, e continuaram a receber tratamento com alpelisib após o final do EPIK-P1. Este foi principalmente um estudo de segurança que incluiu alguns resultados de eficácia como parâmetros de avaliação secundários. A duração mediana de exposição ao Vioice foi de 6,7 anos (intervalo: 0,4 a 9,5).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vioice em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de PROS conforme o plano de investigação pediátrica (PIP) P/0412/2022, para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alpelisib comprimidos revestidos por película foi estudada em doentes com 2 anos de idade e mais, com PROS, sob um regime de administração oral de 50 mg a 250 mg por dia com alimentos.

Absorção

Após administração oral de alpelisib com alimentos, a mediana de tempo até atingir a concentração máxima plasmática (T_{max}) foi de 3,0 horas. Os alimentos afetam a absorção de alpelisib em doses elevadas e o Vijoice deve ser tomado imediatamente após a refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias (versão 4.2 e 6.6).

Biodisponibilidade relativa

Um comprimido revestido por película administrado como suspensão oral em água não demonstrou ser bioequivalente a um comprimido revestido por película intacto. Contudo, num estudo comparativo de biodisponibilidade relativa com uma dose de 300 mg recomendada em contexto oncológico, a suspensão triturada mostrou exposição semelhante à dos comprimidos intactos (razão C_{max} 1,00; razão AUC 0,96), indicando que não há diferenças clinicamente significativas na exposição.

Alpelisib 50 mg comprimidos revestidos por película são bioequivalentes a alpelisib 50 mg granulado com alimentos após uma refeição LFLC, indicando que não existe diferença clinicamente significativa na taxa e na extensão da absorção de alpelisib das duas formas farmacêuticas quando administradas com alimentos.

Efeito dos alimentos

A absorção de alpelisib em doses altas é afetada pelos alimentos. Em voluntários adultos saudáveis após uma dose única oral de 300 mg de alpelisib recomendada em contexto oncológico, em comparação com um estado de jejum, uma refeição rica em gorduras e em calorias (HFHC - *high-fat high-calorie*) aumentou a AUC_{inf} em 73% e a C_{max} em 84%, e uma refeição LFLC aumentou a AUC_{inf} em 77% e a C_{max} em 145%. O aumento da solubilidade gastrointestinal pela bÍlis, segregada em resposta à ingestão de alimentos, independentemente da gordura ou do teor de calorias da refeição, é a causa potencial para o efeito dos alimentos.

Não foi observado nenhum efeito alimentar clinicamente relevante na farmacocinética de alpelisib após uma dose única oral de 50 mg de alpelisib em granulado tomada com uma refeição LFLC, comparativamente com uma administração em jejum (por favor, consulte o Resumo das Características do Produto de Vijoice 50 mg granulado em saqueta).

Distribuição

O alpelisib liga-se moderadamente às proteínas com uma fração livre de 10,8% independentemente da concentração. O alpelisib foi igualmente distribuído entre glóbulos vermelhos e plasma com uma razão sangue-para-plasma média de 1,03 *in vivo*. Como o alpelisib é um substrato dos transportadores de efluxo humanos, a penetração da barreira hemato-encefálica não é esperada em humanos. O volume de distribuição de alpelisib em estado estacionário após administração oral (V_{ss}/F) foi estimado por um modelo de PK populacional em aproximadamente 136 litros num doente de referência com PROS (sexo feminino, função renal normal, 61 kg).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que a formação do metabolito de hidrólise BZG791 por hidrólise química e enzimática das amidas é uma via metabólica principal, seguida da hidroxilação mediada pela CYP3A4. A hidrólise do alpelisib ocorre sistemicamente por decomposição química e hidrólise enzimática através de enzimas de expressão ubÍqua e elevada capacidade (esterases, amidases, colinesterase) não limitadas ao fÍgado. Metabolitos e glucoronidos mediados pela CYP3A4 representaram ~15% da dose; BZG791 representou ~40-45% da dose. A restante dose, que foi encontrada como alpelisib inalterado na urina e nas fezes, foi excretada como alpelisib ou não foi absorvido.

Eliminação

A semi-vida de alpelisib foi estimada em 7,7 horas por modelação PK populacional, para um doente de referência com PROS (sexo feminino, função renal normal, 61 kg).

Num estudo de equilíbrio de massa em humanos, após administração oral, o alpelisib e os seus metabolitos foram encontrados principalmente nas fezes (81,0%), como alpelisib ou metabolizado como BZG791. A excreção na urina é mínima (13,5%) com alpelisib inalterado (2%). Após uma dose oral única de [¹⁴C]-alpelisib, 94,5% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 8 dias.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética mostrou ser linear no que diz respeito à dose e tempo, em condições de ingestão com alimentos entre 30 e 450 mg. Após doses múltiplas, a exposição ao alpelisib (AUC) no estado estacionário é apenas ligeiramente superior à de uma dose única, com uma acumulação média de 1,3 a 1,5 com um regime posológico diário.

Interação metabólica

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Num estudo de interações medicamentosas, a coadministração de doses repetidas de alpelisib 300 mg com uma dose única de substratos sensíveis da CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP2B6 (bupropiom), administrados como um cocktail, demonstraram que não existe uma interação PK clinicamente significativa. Os dados para o substrato CYP2B6 (bupropiom) devem ser interpretados com precaução devido à pequena dimensão da amostra.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com doses repetidas de 300 mg de alpelisib no estado estacionário aumentaram, em média, a exposição da S-varfarina em 34% e 19% for AUC_{inf} e C_{max} respetivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente. Isto indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Num estudo de interação medicamentosa com o substrato sensível a CYP3A4 e gp-P everolimus, em doentes com tumores sólidos avançados, a AUC diminuiu em 11,2%. Não se espera alteração com significado clínico em resultado da interação medicamentosa com substratos da CYP3A4.

Indutores CYP3A4

Num estudo de interação medicamentosa, a co-administração de alpelisib e rifampicina, um indutor forte da CYP3A4, confirmou que há uma interação PK clinicamente significativa entre alpelisib e indutores fortes da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Interações com base no transportador

Com base nos dados *in vitro*, a inibição do transportador renal de aniões orgânicos OAT3 pelo alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) não pode ser descartada em doentes na dose terapêutica.

In vitro o alpelisib mostrou apenas inibição fraca dos transportadores de efluxo de expressão ubíqua (gp-P, BCRP, MRP2, BSEP), transportadores de soluto na entrada do fígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e transportadores de soluto no rim (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Uma vez que as concentrações sistémicas da fração livre no estado estacionário (ou as concentrações na entrada do fígado) na dose terapêutica e na dose máxima tolerada são significativamente mais baixas que as constantes de inibição da fração livre ou CI₅₀ determinadas experimentalmente, a inibição não terá significado clínico. Devido às concentrações elevadas de alpelisib no lúmen intestinal, não pode ser excluído um efeito na gp-P e BCRP intestinais.

Populações especiais

Efeito da idade e género

As análises PK populacionais baseadas em dados de doentes adultos com cancro e doentes adultos e doentes pediátricos com PROS indicaram que não se prevê que os efeitos da idade e género na exposição sistémica ao alpelisib exijam ajuste de dose.

Efeito do peso corporal

As análises PK populacionais baseadas em dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS indicam que a depuração aparente e o volume de distribuição de alpelisib aumentam com o peso corporal. Como resultado, menor peso corporal está associado a uma maior exposição sistémica, enquanto maior peso corporal está associado a uma menor exposição para a mesma dose. Com base nos dados disponíveis, a magnitude deste efeito não é considerada clinicamente relevante e não implica ajuste de dose em doentes adultos com PROS.

População pediátrica (menos de 18 anos)

Dados observados de PK em estado estacionário em doentes pediátricos com PROS indicam um efeito claro do peso corporal na exposição a alpelisib. Em doentes pediátricos com 6 a < 18 anos de idade tratados com alpelisib 50 mg uma vez por dia, a média de AUC_{24h} em estado estacionário diminuiu de aproximadamente 7250 ng·h/ml nos doentes < 30 kg para 2540 ng·h/ml nos doentes ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ de diminuição), enquanto a média $C_{max,ss}$ diminuiu de cerca de 747 ng/ml para 300 ng/ml ($\approx 60\%$ de diminuição).

A farmacocinética de alpelisib em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foi estabelecida.

Idosos

Com base numa análise PK populacional em doentes com cancro e doentes com PROS que incluiu 174 doentes com cancro com 65 anos de idade ou mais, com uma idade máxima de 87 anos, não se prevê nenhum efeito clinicamente relevante da idade na exposição sistémica a alpelisib. Não existem dados PK disponíveis para doentes idosos com PROS.

Raça/Etnia

A análise PK populacional de dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS, que incluiu 542 doentes Brancos, 107 doentes Asiáticos, 12 doentes Negros ou Afro-Americanos, 21 doentes de outras raças e 15 doentes de raça desconhecida, indica que não existem efeitos clinicamente relevantes da raça na exposição sistémica a alpelisib.

A análise PK populacional de dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS que incluiu 105 doentes de etnia Latina ou Hispânica, 523 doentes de etnia não Latina ou Hispânica e 69 doentes de etnia desconhecida indica que não existem efeitos clinicamente relevantes da etnia na exposição sistémica a alpelisib.

Compromisso hepático

Um estudo de PK em participantes adultos com função hepática normal ou com compromisso hepático indicou que o compromisso hepático moderado e grave não tem efeito clinicamente significativo na exposição de alpelisib (ver secção 4.2). Em participantes com compromisso hepático grave, o pico de exposição de alpelisib foi comparável ao de participantes saudáveis (C_{max} RMG [razão de média geométrica]=1,00) e a exposição total de alpelisib foi aproximadamente 26% mais elevada (AUC_{last} RMG=1,26; AUC_{inf} GMR=1,25).

Compromisso renal

A análise PK populacional dos dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS, que incluiu 433 doentes com função renal normal ($\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 doentes com compromisso renal ligeiro ($\text{TFGe} 60 \text{ a } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} 60 \text{ a } < 90 \text{ ml/min}$), e 66 doentes com compromisso renal moderado ($\text{TFGe} 30 \text{ a } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), indica que o compromisso renal ligeiro a moderado não tem efeito sobre a exposição a alpelisib que exigiria ajuste de dose. Não existem dados de PK para doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

A maioria dos efeitos do alpelisib observados relacionaram-se com a atividade farmacológica do alpelisib como um inibidor $\text{p110}\alpha$ -específico da via PI3K, tais como a influência na homeostase da glicose, que resulta em hiperglicemia, e o risco de tensão arterial aumentada. A medula óssea e tecido linfóide, pâncreas e alguns órgãos reprodutores de ambos os géneros foram os alvos principais para acontecimentos adversos. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 4 ou 13 semanas iniciados em ratos com 8 a 10 semanas de idade, foram observados efeitos degenerativos nos incisivos e nas placas de crescimento dos ossos. No nível sem efeito adverso observado (NOAEL - *no observed adverse effect*) em estudos de toxicidade de dose repetida de 4 semanas, os níveis de exposição foram 1,3 e 2,5 vezes a exposição estimada (AUC) em doentes adultos e doentes pediátricos na dose recomendada de 250 e 50 mg/dia, respetivamente. Em estudos de toxicidade por dose repetida de 13 semanas, os níveis de exposição foram 0,2 e 0,3 vezes a exposição estimada (AUC) em doentes adultos e doentes pediátricos na dose recomendada de 250 e 50 mg/dia, respetivamente. Os efeitos na medula óssea, nas placas de crescimento ósseo, nos incisivos e no tecido linfóide foram geralmente reversíveis após cessação do tratamento. Os efeitos no pâncreas e órgãos reprodutores não reverteram completamente mas mostraram uma tendência para a reversão. Em estudos exploratórios com ratos, foi encontrada evidência de alterações inflamatórias na pele. Em estudos de toxicidade de dose repetida, os acontecimentos adversos foram observados em doses clinicamente relevantes com base na AUC.

Farmacologia de segurança cardiovascular

Verificou-se inibição *in vitro* foi demonstrada inibição de canais hERG (CI_{50} de $9,4 \mu\text{M}$ em concentrações correspondendo a aproximadamente $4,2 \mu\text{g/ml}$ substância livre) em concentrações ~21 vezes e ~31 vezes mais elevadas do que a concentração plasmática máxima estimada (pico) de alpelisib não ligado em humanos na dose máxima recomendada de alpelisib para adultos e pediátrica de 250 mg/dia (adulto) ou 50 mg/dia (idades 2 a 5 anos), respetivamente. Não foi observado um efeito eletrofisiológico relevante em cães.

Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Alpelisib não foi carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratos quando administrado diariamente através de alimentação oral por sonda em doses até 4 mg/kg (aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica em doentes na dose mais alta recomendada de 250 mg/dia com base na AUC).

Os resultados dos estudos *in vitro* de genotoxicidade padrão com alpelisib foram negativos. Alpelisib não foi genotóxico num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, em que foi integrada uma análise de micronúcleos, até níveis de exposição aproximadamente 2,6 e 5,0 vezes a exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada de 250 ou 50 mg/dia, respetivamente.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de alpelisib durante a organogénese induziu embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade. Em ratos e coelhos, após exposição pré-natal ao alpelisib, observaram-se incidências aumentadas de perdas pré e pós-implantação, pesos fetais reduzidos e incidências aumentadas de malformações fetais (ventrículo cerebral aumentado, ossificação diminuída e malformações esqueléticas), com exposição inferior à exposição média esperada para doentes adultos tratados com 250 mg/dia de alpelisib, indicativo de potencial relevância clínica.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida observaram-se acontecimentos adversos nos órgãos reprodutivos, tais como atrofia vaginal ou uterina e variações do ciclo estral em ratos, diminuições no peso da próstata e testículos em ratos e cães, e atrofia da próstata em cães com doses clinicamente relevantes com base na AUC.

Nos estudos de fertilidade realizados em ratos macho e fêmea, foram observados efeitos semelhantes. Nas fêmeas, foi observado um aumento de perdas pré e pós-implantação, o que levou a um número reduzido de locais de implantação e de embriões vivos, em níveis de exposição (AUC) aproximadamente duas vezes a dose recomendada em humanos adultos de 250 mg/dia. Nos machos, a fertilidade e o desempenho reprodutivo, incluindo a contagem de esperma e os parâmetros de motilidade, não foram afetados com níveis de exposição equivalentes à exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada para adultos de 250 mg/dia. Contudo, com níveis de exposição (AUC) iguais ou abaixo da dose recomendada 250 mg/dia para humanos adultos, os pesos das glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata) foram reduzidos e correlacionados microscopicamente com atrofia e/ou secreção reduzida na próstata e vesículas seminais, respetivamente.

Fototoxicidade

Um ensaio de fototoxicidade *in vitro* em linhas celulares de fibroblasto Balb/c 3T3 do ratinho não identificou um potencial de fototoxicidade relevante para o alpelisib.

Estudos com animais juvenis

Num estudo de toxicidade de 9 semanas em ratos juvenis, iniciado em animais com 7 dias de idade, o NOAEL de 6 mg/kg/dia resultou em níveis de exposição (AUC) mais baixos do que em doentes pediátricos na dose recomendada de 50 mg/dia. Na dose de 20 mg/kg/dia (2,2 a 4,2 vezes a exposição estimada [AUC] em doentes pediátricos na dose recomendada de 50 mg/dia), foram observados efeitos renais adversos e não reversíveis, incluindo um aumento mínimo a moderado da deposição vascular/perivascular de matriz extracelular em pequenos vasos e degeneração/regeneração tubular mínima a moderada na papila e medula renais. Foram observadas concentrações minimamente mais elevadas de azoto ureico no final do período de recuperação. Não se espera que estes efeitos sejam clinicamente relevantes para doentes com 2 anos ou mais com base na comparação interespécies do desenvolvimento renal pós-natal.

Adicionalmente, com 20 mg/kg/dia observaram-se menores pesos corporais, diminuição do ganho de peso corporal, atraso na maturação sexual nos machos e redução do comprimento do fémur. Não foram notificados achados histopatológicos no osso (incluindo a placa de crescimento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Carboximetilamido sódico
Hipromelose (E464)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

Hipromelose (E464)
Óxido de ferro, amarelo (E172)
Óxido de ferro, vermelho (E172), aplicável apenas às dosagens de 50 mg e 200 mg
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/alu (polivinilcloreto/policlorotrifluoroetileno/alumínio) selados numa embalagem de cartão contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película.

Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película.

Vijoice 50 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 56 comprimidos revestidos por película (28 de 50 mg e 28 de 200 mg).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para preparação e administração de Vioice como suspensão oral

Para doentes que não conseguem engolir comprimidos, Vioice pode ser preparado como uma suspensão oral e tomado com alimentos (ver secção 4.2):

- Colocar o(s) comprimido(s) Vioice num copo contendo 50 a 150 ml de água e deixar repousar durante aproximadamente 5 minutos antes de o esmagar. Preparar a suspensão apenas com água.
- Esmagar o(s) comprimido(s) com uma colher e mexer até obter uma suspensão oral.
- Administrar a suspensão oral imediatamente após a preparação.
- Após administração da suspensão oral, adicionar aproximadamente 20 a 50 ml de água no mesmo copo. Mexer com a mesma colher para voltar a suspender quaisquer partículas restantes e administrar todo o conteúdo do copo. Se permanecerem partículas, repetir este passo.
- Eliminar a suspensão oral se esta não for administrada dentro de 60 minutos após a preparação.

Instruções para preparação e administração de Vioice através de sonda de alimentação

Para doentes que não conseguem engolir, Vioice pode ser administrado através de sonda de alimentação. Vioice comprimidos revestidos por película deve ser preparado como uma suspensão e administrado através de sonda de alimentação nasogástrica de poliuretano ou de silicone com 5-12 Fr de diâmetro (comprimento máximo do tubo avaliado: 160 cm) ou através de uma sonda de alimentação gástrica de silicone com 12-24 Fr de diâmetro (comprimento máximo do tubo avaliado: 3,5 cm) (ver secção 4.2).

Vioice comprimidos deve ser preparado como suspensão como segue:

- Colocar o(s) comprimido(s) Vioice num copo contendo aproximadamente 40 ml de água e deixar repousar durante aproximadamente 5 minutos antes de esmagar. Preparar a suspensão apenas com água.
- Esmagar o(s) comprimido(s) com uma colher e mexer até obter uma suspensão oral.
- Imediatamente após a preparação, retire a suspensão do copo com uma seringa e administre-a através da sonda de alimentação.
- Após administração através da sonda de alimentação, adicionar aproximadamente 40 ml de água no mesmo copo. Mexer com a mesma colher para voltar a suspender quaisquer partículas restantes. Retirar o conteúdo do copo com a mesma seringa e administrar através da sonda de alimentação. Se permanecerem partículas, repetir este passo.
- Eliminar a suspensão se esta não for administrada dentro de 60 minutos após a preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vijoice 50 mg granulado em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 50 mg de alpelisib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado em saqueta (granulado).

Mistura fluída de pó e granulado branco a quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vijoice é indicado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com 2 anos ou mais com manifestações graves ou potencialmente fatais de espectro de sobrecrecimento relacionado com o gene PIK3CA (PROS - *PIK3CA-related overgrowth spectrum*) que requeiram tratamento sistémico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vijoice deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de PROS.

Posologia

Adultos

A dose recomendada em doentes adultos é 250 mg, tomada uma vez por dia. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer progressão da doença, agravamento dos sintomas relacionados com PROS, ou se ocorrer toxicidade inaceitável, conforme avaliado pelo médico assistente.

População pediátrica (2 a < 18 anos de idade)

A dose inicial recomendada em doentes pediátricos é 50 mg, tomada uma vez por dia. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer progressão da doença, agravamento dos sintomas relacionados com PROS, ou se ocorrer toxicidade inaceitável, conforme avaliado pelo médico assistente.

Em doentes pediátricos ≥ 6 anos de idade, deve ser considerado um aumento de dose para 125 mg uma vez por dia para otimização da resposta (clínica/radiológica) após 24 semanas de tratamento com 50 mg uma vez por dia. Quando um doente pediátrico fizer 18 anos deverá considerar-se um aumento gradual da dose até 250 mg. Os aumentos de dose recomendados por grupo de idade estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 Níveis de dose recomendados para a população pediátrica (2 a < 18 anos de idade)

Idade do doente (anos)	Dose inicial	Aumento de dose
2 a < 6	50 mg uma vez por dia	Não aplicável
6 a < 18	50 mg uma vez por dia	125 mg uma vez por dia

A forma farmacêutica de 50 mg granulado em saqueta deve apenas ser utilizada para atingir uma dose de 50 mg. Em doentes adultos, a forma farmacêutica de 50 mg granulado em saqueta é apenas para ser utilizada em caso de redução de dose (ver Tabela 2). Não devem ser combinadas múltiplas saquetas de 50 mg granulado para atingir uma dose de 125 mg, 200 mg ou 250 mg.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, pode ser tomada imediatamente a seguir a uma refeição no prazo de 9 horas após a hora em que é habitualmente tomada. Após mais de 9 horas, a dose desse dia não deve ser tomada. No dia seguinte, a dose deve ser tomada à hora habitual.

Vómitos

Se o doente vomitar depois de tomar a dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia e deve continuar no esquema posológico habitual, no dia seguinte à hora habitual.

Modificações de doses

A gestão de reações adversas medicamentosas (RAM) graves ou intoleráveis pode obrigar à interrupção temporária, redução e/ou descontinuação de Vioice.

As reduções de dose de Vioice recomendadas para RAM nas populações adulta e pediátrica estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 Recomendações de redução de dose de Vioice nas RAM em doentes adultos e pediátricos

Ação	Dose de Vioice antes da redução de dose	Dose de Vioice reduzida
Doentes adultos		
Primeira redução de dose	250 mg uma vez por dia	125 mg uma vez por dia
Segunda redução de dose	125 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia
Doentes pediátricos		
Redução de dose	125 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia
	50 mg uma vez por dia	Não aplicável

Vioice deve ser descontinuado em doentes adultos ou pediátricos que não consigam tolerar 50 mg por dia.

As Tabelas 3 a 6 resumem as recomendações de interrupção, redução ou descontinuação da dose de Vioice na gestão de RAM específicas. A avaliação clínica do médico, incluindo a confirmação laboratorial de valores se considerado necessário, deve orientar o plano de gestão para cada doente com base na avaliação individual do benefício/risco.

Hiperglicemia

A consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ser sempre considerada e é recomendada para os doentes pré-diabéticos ou para aqueles com glicose em jejum (GJ) > 250 mg/dl ou 13,9 mmol/l, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos.

A consulta com um especialista em diabetes ou um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ocorrer sempre para os doentes diabéticos.

Tabela 3 Modificação de dose e gestão de hiperglicemia

Valores GJ ¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
A modificação e a gestão de dose devem ser apenas baseadas em valores de GJ (plasma/sangue).	
Grau 1 > LSN*-160 mg/dl ou > LSN-8,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais ² .
Grau 2 > 160-250 mg/dl ou > 8,9-13,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais ² . Doentes adultos: - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias com tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, reduzir a dose de Vioice em 1 nível de dose e seguir as recomendações específicas por valor de GJ. Doentes pediátricos: - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias com tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, e depois reiniciar Vioice na dose de 50 mg, e seguir as recomendações específicas por valor de GJ.
Grau 3 > 250-500 mg/dl ou > 13,9-27,8 mmol/l	Interromper Vioice. Iniciar ou intensificar o tratamento com antidiabéticos orais ² e considerar medicamentos antidiabéticos adicionais, como a insulina ³ , durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia como clinicamente indicado. Administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado (por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar). Doentes adultos: - Se GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, recomenda-se a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia. - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias após tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. Doentes pediátricos: - Se GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, reiniciar Vioice na dose de 50 mg. - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, recomenda-se a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia para determinar se o tratamento com Vioice deve ser reiniciado ou descontinuado permanentemente. - Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias após tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3}, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. - Se repetir hiperglicemia no grau ≥ 3, considerar descontinuação permanente de Vioice.

Grau 4 > 500 mg/dl ou > 27,8 mmol/l	Interromper Vioice. Iniciar ou intensificar tratamento com antidiabéticos orais adequados^{2,3} (administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado [por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar]), reavaliar GJ nas 24 horas seguintes e conforme clinicamente indicado. • Se GJ diminuir para ≤ 500 mg/dl ou $\leq 27,8$ mmol/l, seguir as recomendações específicas por valor de GJ para grau 3. • Se GJ confirmada > 500 mg/dl ou > 27,8 mmol/l, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice.
*LSN: limite superior do normal ¹ Os níveis de glicose em jejum (GJ) refletem o grau de hiperglicemia de acordo com CTCAE Versão 4.03. CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. ² Os medicamentos antidiabéticos aplicáveis, tais como metformina em doentes ≥ 10 anos ou inibidores da SGLT2 ou sensibilizadores da insulina (tais como tiazolidinedionas ou inibidores da dipeptidil peptidase-4) em doentes adultos, devem ser iniciados e as recomendações para a dosagem e para a titulação de dose incluídas nas respetivas informações do medicamento devem ser revistas juntamente com as diretrizes locais de tratamento da diabetes. ³ Como recomendado no programa de uso compassivo, pode utilizar-se insulina durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia. Contudo, pode não ser necessário na maioria dos casos de hiperglicemia induzida por alpelisib, tendo em conta a curta semivida do alpelisib e a expectativa de normalização dos níveis de glicose no seguimento da interrupção de Vioice.	

Erupção cutânea

A administração de anti-histamínicos orais pode ser considerada, com carácter profilático, ao iniciar o tratamento com Vioice. Adicionalmente, recomendam-se os anti-histamínicos para a gestão dos sintomas de erupção cutânea.

O tratamento corticosteroide tópico deve ser iniciado aos primeiros sinais de erupção cutânea e os corticosteroides sistémicos devem ser considerados nas erupções cutâneas moderadas a graves. Pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar Vioice de acordo com a gravidade da erupção cutânea, como descrito na Tabela 4. Se o diagnóstico for uma reação adversa cutânea grave (RACG), Vioice deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.4).

Tabela 4 Modificação de dose e gestão de erupção cutânea

Grau¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos²
Todos os graus	Deve ser sempre considerada consulta com um dermatologista.
Grau 1 (< 10% ASC* com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento corticosteroide tópico. Considerar adicionar tratamento com anti-histamínico oral para gestão de sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar em 28 dias de tratamento apropriado, adicionar uma dose baixa de corticosteroides sistémicos.
Grau 2 (10-30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico e tratamento anti-histamínico oral. Considerar tratamento corticosteroide sistémico em dose baixa. Se a erupção cutânea recuperar para grau ≤ 1 em 10 dias, os corticosteroides sistémicos podem ser descontinuados.

Grau 3 (por ex. erupção cutânea grave que não responde a gestão medicamentosa) (> 30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper Vioice e iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico/sistêmico e tratamento anti-histamínico oral. Doentes adultos: • Após recuperação da erupção cutânea para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos: • Após recuperação da erupção cutânea para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg enquanto se mantém o tratamento oral com anti-histamínicos ou descontinuar Vioice permanentemente. • Descontinuar permanentemente Vioice se: ○ Os anti-histamínicos estavam a ser administrados aquando do início da erupção e a dose não puder ser aumentada ○ A erupção cutânea voltar para grau ≥ 3
Grau 4 (por ex. bolhas de intensidade grave, vesículas ou lesões cutâneas exfoliativas) (qualquer % de ASC associada a sobreinfecção extensa, com indicação para antibióticos por via intravenosa; consequências com risco de vida)	Descontinuar permanentemente Vioice.
*ASC: área de superfície corporal ¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0. ² A administração de anti-histamínicos antes do início da erupção cutânea pode reduzir a incidência e a gravidade da erupção cutânea.	

Diarreia ou colite

Em doentes pediátricos, deve-se considerar consultar um médico experiente em condições gastrointestinais.

Tabela 5 Modificação de dose e gestão de diarreia ou colite

Grau¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
Grau 1	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado.
Grau 2	Interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, depois reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Doentes adultos²: • Para grau ≥ 2 recorrente, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, e reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos²: • Para grau ≥ 2 recorrente, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1, e reiniciar Vioice na dose de 50 mg.
Grau 3	Interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Doentes adultos^{2,3}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos^{2,3}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg ou descontinuar permanentemente Vioice. • Para grau ≥ 3 recorrente, considerar descontinuação permanente de Vioice.
Grau 4	Descontinuar permanentemente Vioice ³ .
¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0 ² Para colite grau 2 e 3, considerar tratamento adicional, tais como esteróides. ³ Para diarreia grau 3 e 4, devem gerir-se os doentes de acordo com os cuidados padrão locais incluindo, monitorização de eletrólitos, administração de medicamentos antieméticos e antidiarreicos e/ou reposição de líquidos e suplementos de eletrólitos, conforme clinicamente indicado.	

Tabela 6 Modificação de dose e gestão de outras toxicidades (excluindo hiperglicemia, erupção cutânea, diarreia ou colite)

Grau ¹	Recomendação para doentes adultos e pediátricos
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose de Vioice. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado ^{2,3,4,5} .
Grau 3	Interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Doentes adultos^{2,3}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. Doentes pediátricos^{4,5}: • Uma vez recuperado para grau ≤ 1, reiniciar Vioice na dose de 50 mg ou descontinuar permanentemente Vioice. • Se a RAM regressar a grau ≥ 3, considerar descontinuação permanente de Vioice. • Considerar consultar um médico qualificado com especialização específica na área da RAM em questão.
Grau 4	Descontinuar permanentemente Vioice.
¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0 ² Para aumento de bilirrubina total de grau 2 em doentes adultos, interromper Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Se a recuperação ocorrer em ≤ 14 dias, reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Se a recuperação ocorrer em > 14 dias, reiniciar Vioice no nível de dose mais baixo seguinte. ³ Para pancreatite de grau 2 e 3 em doentes adultos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar no nível de dose mais baixo seguinte. Apenas é permitida uma redução de dose. Se repetir toxicidade, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice. ⁴ Para aumento de bilirrubina total de grau 2 em doentes pediátricos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1. Se a recuperação ocorrer em ≤ 14 dias, reiniciar Vioice no mesmo nível de dose. Se a recuperação ocorrer em > 14 dias reiniciar Vioice na dose de 50 mg (em doentes a receber doses de 125 mg ou 50 mg). ⁵ Para pancreatite de grau 2 e 3 em doentes pediátricos, interromper a dose de Vioice até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar Vioice na dose de 50 mg. Se a toxicidade se repetir, descontinuar permanentemente o tratamento com Vioice.	

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução nesta população, pois não existem dados clínicos disponíveis.

Compromisso hepático

Com base num estudo de compromisso hepático em participantes adultos com função hepática normal ou comprometida, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh classe A, B ou C, respetivamente) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética (PK) populacional, em doentes adultos com cancro e em doentes adultos e pediátricos com PROS, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 a < 90 ml/min) ou moderado (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave (TFGe ≤ 30 ml/min/1,73 m²) uma vez que não existe experiência com alpelisib nesta população.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vioice em crianças com < 2 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Vijoice é para utilização por via oral. Deve ser tomado imediatamente após a ingestão de alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias (ver secção 5.2).

O granulado pode ser administrado diretamente na língua ou misturado com água, leite, sumo de maçã, iogurte ou maçã passada (puré de maçã) (ver secção 6.6).

Cada saqueta é apenas para uso único. Não devem ser utilizadas quantidades parciais de uma saqueta de granulado para preparar uma dose.

A saqueta não deve ser utilizada se o selo estiver danificado.

A doentes que não conseguem engolir, Vijoice pode ser administrado através de sonda de alimentação. O granulado deve ser administrado através de uma sonda nasogástrica de poliuretano ou silicone com 8-12 Fr de diâmetro ou através de uma sonda gástrica de silicone com 12-24 Fr de diâmetro (ver secção 6.6).

Vijoice granulado em saqueta e Vijoice comprimidos revestidos por película não devem ser combinados para atingir a dose de 125 mg ou 250 mg. Devem ser administrados os comprimidos revestidos por película aos doentes para atingir estas doses. Consultar a Resumo das Características do Medicamento de Vijoice comprimidos revestidos por película.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)

Ocorreram reações graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema), com manifestação de sintomas, que incluiu mas não se limitou, a dispneia, rubor, erupção cutânea, febre ou taquicardia, em doentes tratados com Vijoice (ver secção 4.8). Vijoice deve ser permanentemente descontinuado e não deve ser reiniciado em doentes com reações graves de hipersensibilidade. Deve ser prontamente iniciado o tratamento apropriado.

Reações adversas cutâneas graves (RACG)

Foram observadas reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (EM), necrólise epidérmica tóxica (NET), e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico e podem ocorrer em doentes tratados com Vijoice.

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com antecedentes de RACG.

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de RACG (por ex. pródromo de febre, sintomas de estado gripal, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva). Na presença de sinais e sintomas de RACG, Vijoice deve ser interrompido até ter sido determinada a etiologia da reação. Recomenda-se uma consulta com um dermatologista.

Se for confirmada uma RACG, Vijoice deve ser permanentemente descontinuado. Vijoice não deve ser re-introduzido em doentes que tenham experienciado RACG anteriores. Se não for confirmada uma RACG, Vijoice pode necessitar de modificações de doses, corticosteroides sistémicos ou tópicos, ou tratamento anti-histamínico oral conforme descrito na Tabela 4 (ver secção 4.2).

Hiperglicemia

Foi observada hiperglicemia grave, em alguns casos associada a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não-cetônica (SHHNC), em doentes tratados com Vioice (ver secção 4.8). Foram observados casos fatais de cetoacidose em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico.

O estado inicial diabético e pré-diabético, IMC inicial ≥ 30 e idade inicial ≥ 75 anos foram considerados fatores de risco para hiperglicemia em doentes tratados com alpelisib em contexto oncológico.

Uma vez que a hiperglicemia pode ocorrer com início rápido após iniciar o tratamento, recomenda-se automonitorizar frequentemente nas primeiras 4 semanas e especialmente nas primeiras 2 semanas do tratamento, conforme clinicamente indicado. Na Tabela 7 recomenda-se um calendário específico para monitorização da GJ.

Todos os doentes devem ser aconselhados sobre alterações do estilo de vida que possam reduzir a hiperglicemia (por ex. restrições dietéticas e atividade física).

Tabela 7 Calendário de monitorização de GJ

	Calendário recomendado de monitorização dos níveis de GJ* e HbA1c em todos os doentes tratados com Vioice	Calendário de monitorização recomendado dos níveis de GJ e HbA1c em doentes diabéticos, pré-diabéticos, com IMC ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos tratados com Vioice
Na avaliação inicial, antes de iniciar o tratamento com Vioice	Determinar GJ, HbA1c, e otimizar os níveis de glicemia do doente (ver Tabela 3).	
Após iniciar o tratamento com Vioice	Monitorizar/auto-monitorizar a GJ pelo menos uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas, depois pelo menos uma vez a cada 4 semanas, e conforme clinicamente indicado, de acordo com as instruções de um profissional de saúde ¹ .	Monitorizar/auto-monitorizar a GJ mais frequentemente durante pelo menos duas semanas. Depois continuar a monitorizar a GJ tão frequentemente conforme necessário para gestão da hiperglicemia e de acordo com as indicações de um profissional de saúde ¹ .
	HbA1c deve ser monitorizada a cada 3 meses conforme clinicamente indicado.	
Se se desenvolver hiperglicemia após iniciar o tratamento com Vioice	Monitorizar a GJ regularmente, de acordo com os cuidados padrão locais e pelo menos até diminuição da GJ para níveis normais.	
	Durante o tratamento com medicamentos antidiabéticos, continuar a monitorizar a GJ pelo menos uma vez por semana durante 8 semanas, seguido de uma vez a cada 2 semanas, e monitorizar GJ de acordo com as indicações de um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.	
*GJ: Glicose em jejum		
¹ Toda a monitorização da glicose deve ser realizada de acordo com o critério do médico e conforme clinicamente indicado.		

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia (por ex. sede excessiva, micção mais frequente que o habitual ou urina em maior quantidade que o habitual, aumento do apetite com perda de peso).

A segurança de Vioice em doentes com diabetes Tipo 1 e diabetes Tipo 2 não controlada não foi estabelecida. Doentes com antecedentes de diabetes *mellitus* podem necessitar de tratamento diabético intensificado e devem ser monitorizados.

De acordo com a gravidade da hiperglicemia, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Vioice como descrito na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Pneumonite

Foi observada pneumonite, incluindo casos graves de pneumonite/doença pulmonar intersticial aguda, em doentes adultos tratados com alpelisib em contexto oncológico e pode ocorrer em doentes tratados com Vioice. Os doentes devem ser aconselhados a reportar prontamente quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos. Nos doentes que apresentem sintomas respiratórios novos ou agravados ou com suspeita de desenvolvimento de pneumonite, o tratamento com Vioice deve ser interrompido imediatamente e o doente avaliado em relação a pneumonite. Deve ser considerado um diagnóstico de pneumonite não-infecciosa em doentes que apresentem sinais e sintomas respiratórios não específicos como hipoxia, tosse, dispneia, ou infiltrados intersticiais no exame radiológico e nos quais foram excluídas causas infecciosas, neoplásicas ou outras, através de investigação apropriada. Vioice deve ser permanentemente descontinuado em todos os doentes com pneumonite confirmada.

Diarreia ou colite

Foram observadas diarreia grave e as suas consequências clínicas, tais como desidratação e lesão renal aguda, e colite em doentes adultos durante o tratamento com alpelisib em contexto oncológico e pode ocorrer em doentes tratados com Vioice.

Os doentes devem ser monitorizados para diarreia e outros sintomas de colite, tais como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Com base na gravidade da diarreia ou colite, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Vioice conforme descrito na Tabela 5 (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento antidiarreico, aumentar os líquidos orais e notificar o médico se ocorrer diarreia ou outros sintomas de colite enquanto estiverem a tomar Vioice. Os doentes com colite podem necessitar de tratamento adicional, tais como de ação entérica e/ou esteroides sistémicos.

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com alpelisib e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento com alpelisib. Como atualmente se desconhece se o alpelisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem também usar um método de barreira (ver secção 4.6).

Os doentes homens com parceiras sexuais que estejam grávidas, possam estar grávidas ou possam engravidar devem utilizar preservativo durante as relações sexuais, enquanto estiverem a tomar alpelisib e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento com alpelisib (ver secção 4.6).

População pediátrica

Os efeitos a longo prazo de Vioice no crescimento e desenvolvimento em doentes pediátricos de 2 a <18 anos de idade com PROS são desconhecidos.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de alpelisib

Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

O alpelisib é um substrato da BCRP *in vitro*. A BCRP está envolvida na exportação hepatobiliar e secreção intestinal de alpelisib, pelo que a inibição da BCRP no fígado e no intestino durante a eliminação pode conduzir a um aumento na exposição sistémica ao alpelisib. Como tal, aconselha-se precaução e monitorização de toxicidade durante o tratamento concomitante com inibidores da BCRP (por ex. ciclosporina).

Medicamentos que podem diminuir a concentração plasmática de alpelisib

Agentes redutores da acidez

A coadministração do antagonista do recetor H2 ranitidina em associação com uma dose oral única de 300 mg de alpelisib recomendada em contexto oncológico, reduziu ligeiramente a biodisponibilidade de alpelisib e diminuiu de forma geral a exposição ao alpelisib. Na presença de uma refeição pobre em gorduras e calorias (LFLC - *low-fat low-calorie*), em média a AUC_{inf} foi diminuída em 21% e a C_{max} em 36%, com ranitidina. Na ausência de alimentos, o efeito foi mais pronunciado, com uma diminuição de 30% na AUC_{inf} e de 51% na C_{max} com ranitidina em comparação com o estado em jejum sem coadministração de ranitidina. A análise PK da população revelou que a coadministração de agentes redutores da acidez, incluindo inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2 e antiácidos, não tem efeito significativo na farmacocinética do alpelisib. Como tal, alpelisib pode ser coadministrado com agentes redutores da acidez, desde que o alpelisib seja tomado imediatamente após os alimentos (ver secção 4.2).

Indutores CYP3A4

A administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia (um indutor forte da CYP3A4) durante 7 dias seguida da co-administração de uma única dose oral de 300 mg de alpelisib no dia 8, diminuiu a C_{max} de alpelisib em 38% e a AUC em 57% em adultos saudáveis (N=25). A co-administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia durante 15 dias com 300 mg de alpelisib uma vez por dia a começar no dia 8 até ao dia 15 diminuiu o estado estacionário da C_{max} de alpelisib em 59% e a AUC em 74%.

A co-administração com um indutor forte da CYP3A4 diminui a AUC de alpelisib, o que pode diminuir a eficácia de alpelisib. A co-administração de alpelisib com indutores fortes da CYP3A4 (ex. apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, erva de São João [*Hypericum perforatum*]) deve ser evitada e deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem, ou com um potencial mínimo, de induzir a CYP3A4.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo alpelisib

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Não é necessário ajuste de dose quando alpelisib é coadministrado com substratos CYP3A4 (por ex. everolimus, midazolam), substratos CYP2C8 (por ex. repaglinida), substratos CYP2C9 (por ex. varfarina), substratos CYP2C19 (por ex. omeprazol). Não foram observadas alterações relevantes na exposição para substratos CYP2B6 (por ex. bupropiom). quando foram coadministrados com alpelisib, no entanto os resultados devem ser considerados com precaução devido aos dados limitados (ver secção 5.2).

Num estudo de interação medicamentosa, a coadministração de alpelisib com everolimus, um substrato CYP3A4 sensível, foi confirmado que não existem interações PK clinicamente significativas (diminuição da AUC em 11,2%) entre alpelisib e substratos CYP3A4. Não se observou alteração da exposição ao everolimus com doses de alpelisib entre 250 a 300 mg.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com alpelisib aumentou a exposição da S-varfarina em média em 34% e 19% para AUC_{inf} e C_{max} respectivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente, o que indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que o alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) tem potencial para inibir as atividades dos transportadores de medicamentos OAT3 e BCRP e gp-P intestinais. Alpelisib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis destes transportadores que apresentem margem terapêutica estreita, uma vez que alpelisib pode aumentar a exposição sistêmica a estes substratos.

Contraceptivos hormonais

Não foram realizados estudos de potencial de interação medicamentosa entre alpelisib e contraceptivos hormonais.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos voluntários saudáveis e doentes oncológicos (ver secção 5.2.).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento. Como atualmente se desconhece se o alpelisib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistêmica, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem também usar um método de barreira.

Os doentes homens com parceiras sexuais que estejam grávidas, possam estar grávidas ou possam engravidar devem utilizar preservativo durante as relações sexuais, enquanto estiverem a tomar Vijoice e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de alpelisib em mulheres grávidas. Contudo, o mecanismo de ação de alpelisib sugere um risco de malformações congénitas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Vijoice não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com alpelisib.

Nas mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada a existência de gravidez antes do início do tratamento com Vijoice.

Amamentação

Desconhece-se se alpelisib é excretado no leite humano.

Devido ao potencial de reações adversas graves em recém nascidos/lactentes amamentados, recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento e pelo menos 1 semana após a última dose de Vijoice.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de alpelisib na fertilidade. Com base em estudos de toxicidade repetida e de fertilidade em animais, o alpelisib pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vioice sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Ocorreram fadiga e visão turva em doentes adultos tratados com alpelisib em contexto oncológico e podem ocorrer em doentes tratados com Vioice. Caso sintam fadiga ou visão embaçada durante o tratamento os doentes devem ser aconselhados a ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos doentes adultos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos, as RAM mais frequentes (todos os graus) foram hiperglicemia (27,8%), diarreia (27,8%), cefaleia (22,2%), estomatite (16,7%), alopecia (16,7%), dermatite (16,7%), pele seca (16,7%) e náuseas (11,1%). As RAM de grau 3-4 foram fosfato sanguíneo diminuído (11,1%), desidratação (5,6%), creatinina sanguínea aumentada (5,6%) e glicose aumentada (5,6%). As RAM graves (todos os graus) foram desidratação (5,6%) e hiperglicemia (5,6%). A RAM alopecia (todos os graus) levou a redução da dose (5,6%). As RAM que conduziram a interrupções de dose (todos os graus) foram vômitos (5,6%), náuseas (5,6%), secura das mucosas (5,6%) e cefaleia (5,6%).

Em doentes pediátricos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos, as RAM mais frequentes (todos os graus) foram estomatite (23,1%) e diarreia (12,8%). Não foram notificadas RAM de grau 3-4. As RAM graves (todos os graus) foram vômitos (2,6%) e desidratação (2,6%). As RAM que conduziram a interrupções de dose (todos os graus) foram vômitos (2,6%) e desidratação (2,6%).

As RAM mais frequentes em doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II (todos os graus) foram dor abdominal (33,7%), cefaleia (30,3%), diarreia (28,1%) e vômitos (24,7%). As RAM de grau 3-4 foram lipase aumentada (3,4%), diminuição do apetite (1,1%) e diarreia (1,1%). As RAM graves (todos os graus) foram diarreia (1,1%), cefaleia (1,1%) e erupção cutânea (1,1%). Interrupções de dose devidas a uma RAM ocorreram em 9,0% de doentes; as RAM mais frequentes que conduziram a interrupção de dose foram vômitos (2,2%), erupção cutânea (2,2%) e diarreia (2,2%). As RAM que conduziram a descontinuação permanente (todos os graus) foram alopecia (2,2%) e diminuição do apetite (1,1%).

Lista tabelada das reações adversas

A lista de reações adversas é baseada em dados de estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos de 18 adultos e 39 doentes pediátricos, que foram tratados com alpelisib num programa de uso compassivo com uma dose inicial de 250 mg em doentes adultos e 50 mg em doentes pediátricos. A duração mediana de exposição foi 42 meses (intervalo: 3,4 a 74,8 meses). A lista de reações adversas é também baseada em dados de um estudo clínico intervencional de fase II em 89 doentes pediátricos (incluindo 82 doentes com 6 a < 18 anos de idade e 7 doentes com 2 a < 6 anos de idade), que foram tratados com alpelisib com uma dose inicial de 50 mg, durante uma duração mediana de exposição de aproximadamente 30 meses. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAM são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada RAM é baseada na convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100 < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8 RAM observadas em doentes que receberam Vioice

Reação adversa medicamentosa	Dados agregados do período retrospectivo de EPIK-P1 e EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Categoria de maior frequência em doentes adultos e pediátricos
	Doentes adultos N = 18	Doentes pediátricos N = 39	Doentes pediátricos N = 89	
	Todos os graus n (%)	Todos os graus n (%)	Todos os graus n (%)	
Doenças do sistema imunitário				
Hipersensibilidade [#]	-	-	-	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Hiperglicemia ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Muito frequentes
Diminuição do apetite	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Muito frequentes
Desidratação	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Frequentes
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais				
Diarreia	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Muito frequentes
Vómitos	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Muito frequentes
Estomatites	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Muito frequentes
Náuseas	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Muito frequentes
Dor abdominal	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
Erupção cutânea ³	-	-	10 (11,2)	Muito frequentes
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Muito frequentes
Pele seca	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Muito frequentes
Alopecia	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Muito frequentes
Acne ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Frequentes
Prurido	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Secura das mucosas ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico⁷				
Fosfato sanguíneo diminuído	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Muito frequentes
Cálcio sanguíneo diminuído ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Muito frequentes
Creatinina sanguínea aumentada	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Muito frequentes
Hemoglobina glicosilada aumentada ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Muito frequentes
Glucose aumentada	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Muito frequentes
Lipase aumentada ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Muito frequentes

Classificação de acordo com CTCAE Versão 4.03.

¹ Os dados do EPIK-P2 dizem respeito ao período de tratamento com alpelisib que inclui doentes pediátricos que receberam pelo menos uma dose de alpelisib, incluindo doentes que transitaram de placebo para alpelisib após o período de 16 semanas controlado por placebo.

² Hiperglicemia: incluindo hiperglicemia, hemoglobina glicosilada aumentada e glicose sanguínea aumentada.

³ Erupção cutânea: incluindo erupção cutânea, erupção cutânea eritematose erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular e erupção cutânea papular. Erupção cutânea foi notificada em 13,8% dos doentes adultos tratados com a dose não recomendada de 125 mg de alpelisib no EPIK-P2.

⁴ Dermatite: incluindo dermatite, erupção medicamentosa e eczema.

⁵ Acne: incluindo acne e dermatite acneiforme.

⁶ Secura das mucosas: incluindo boca seca e secura vulvovaginal.

⁷ As frequências dos termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram as piores medições laboratoriais após os valores iniciais.

⁸ Foram usados valores corrigidos de cálcio para este parâmetro.

⁹ Não há tabela CTCAE disponível.

¹⁰ Foi notificada lipase aumentada em 23,8% dos doentes adultos tratados na dose não recomendada 125 mg de alpelisib no estudo EPIK-P2.

* Quarenta doentes no estudo EPIK-P3 continuaram a ser tratados num período prospetivo. Dados adicionais de segurança de uma análise a 3 anos do período prospetivo do estudo EPIK-P3, com uma duração adicional mediana de exposição de 39,1 meses (intervalo: 17-42 meses) não mostrou RAM adicionais ou anomalias laboratoriais clinicamente relevantes.

Foram consideradas reações adversas medicamentosas notificadas fora da população de segurança dos estudos EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3. A categoria de frequência é estimada a partir do estudo EPIK-P2, de acordo com a *SmPC Guideline 2009* secção 4.8, reacções adversas de notificações espontâneas.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Reações adversas gastrointestinais

Nos doentes incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos que tiveram pelo menos um evento de diarreia (10/57), a mediana de tempo até ao início de diarreia de qualquer grau foi 61,3 semanas (intervalo: 3,3 a 123,1 semanas) e 12,4 semanas (intervalo: 2,4 a 133,4 semanas) em doentes adultos e pediátricos, respetivamente. Foi notificada diarreia de grau 2 (grau máximo) em 2,6% dos doentes pediátricos. Foram utilizados medicamentos antidiarreicos em 11,1% dos doentes adultos para gerir os sintomas (ver secção 4.2).

Nos doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II que tiveram pelo menos um evento de diarreia (25/89), a mediana de tempo até ao início de diarreia de qualquer grau foi 14,1 semanas (intervalo: 0,1 a 71,1 semanas). Foi notificada diarreia de grau 2 e grau 3 em 3,4% e 1,1% dos doentes, respetivamente. O grau máximo foi grau 3. Foram utilizados medicamentos antidiarreicos em 13,5% dos doentes pediátricos para gerir os sintomas (ver secção 4.2).

Alopecia

Nos doentes adultos incluídos nos estudos retrospectivos de revisão de registos clínicos que tiveram pelo menos um evento de alopecia (3/18), a mediana de tempo até ao início de alopecia de qualquer grau foi 31,6 semanas (intervalo: 13,0 a 34,0 semanas). Nos doentes adultos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II tratados com a dose não recomendada de alpelisib de 125 mg, foi notificada alopecia em 36,3% dos doentes.

Nos doentes pediátricos incluídos no estudo clínico intervencional de fase II que tiveram pelo menos um evento de alopecia (11/89), a mediana de tempo até ao início de alopecia de qualquer grau foi 40,4 semanas (intervalo: 3,6 a 110,6 semanas).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas associadas a sobredosagem em contexto oncológico, foram consistentes com o perfil de segurança de alpelisib e incluíram hiperglicemia, náuseas, astenia e erupção cutânea.

Gestão

Devem ser iniciadas medidas sintomáticas e de suporte gerais em todos os casos de sobredosagem que seja necessário. Não existe um antídoto conhecido para Vijoice.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), código ATC: L01EM03

Mecanismo de ação

Alpelisib é um inibidor α -específico da fosfatidilinositol-3-quinase de classe I (PI3K α). As mutações com ganho de função no gene que codifica a subunidade catalítica α da PI3K (PIK3CA) levam à ativação da PI3K α e à sinalização AKT, à transformação celular e à geração de tumores em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Mutações somáticas ativadoras no gene PIK3CA, que conduzem a um genótipo em mosaico, têm sido identificadas como causadoras de um espectro de sobrecrecimento e malformações, que englobam um vasto grupo de doenças clinicamente reconhecíveis conhecidas como PROS.

Eficácia e segurança clínicas

EPIK-P1

Vijoice foi avaliado nos estudos retrospectivos de revisão retrospectiva de registos clínicos em 57 doentes com 2 anos de idade e mais com PROS que receberam Vijoice como parte de um programa de uso compassivo. Os doentes elegíveis tinham manifestações clínicas de PROS que foram avaliadas pelo médico assistente como graves ou potencialmente fatais e a necessitar de tratamento e com evidência documentada de mutação no gene PIK3CA.

EPIK-P1 incluiu 18 doentes adultos para os quais a dose recomendada de Vijoice foi 250 mg. O estudo também incluiu 39 doentes pediátricos (2 a < 18 anos de idade), dos quais 35 receberam a dose inicial recomendada de Vijoice de 50 mg. Vinte e cinco por cento (25,6%) dos doentes pediátricos necessitaram pelo menos de um aumento de dose de Vijoice durante o estudo.

No momento da inclusão no estudo, os doentes tinham uma mediana de idade de 14 anos (intervalo: 2 a 50 anos). 19,3% dos doentes tinham 2 a < 6 anos de idade, 21,1% tinham 6 a < 12 anos de idade, 28,1% tinham 12 a < 18 anos de idade, e 31,6% tinham $\geq$ 18 anos de idade; 57,9% eram do sexo feminino. Dos doentes incluídos, 93,0% tinham sobrecrecimento congénito e 7,0% tiveram início precoce de sobrecrecimento. Os doentes tinham manifestações heterogêneas de PROS incluindo síndrome de sobrecrecimento lipomatoso congénito, malformações vasculares, nevos epidérmicos e anomalias da coluna vertebral/esqueléticas/escoliose (CLOVES; 73,7%), megalencefalia-malformação capilar polimicrogiria com (MCAP; 14,0%), síndrome de KlippelTrenaunay (SKT; 8,8%), lipomatose infiltrativa da face (LIF; 5,3%), megalencefalia-malformação capilar (MMC; 1,8%), e outra (3,5%). Sete por cento (7,0%) dos doentes apresentaram manifestações simultâneas de CLOVES e MCAP.

A mediana de duração de exposição a Vijoice foi 18,1 meses (intervalo: 3,4 a 49,9 meses) em todos os doentes, 19,2 meses (intervalo: 8 a 49,9 meses) nos doentes adultos, e 18 meses (intervalo: 3,4 a 41,8 meses) nos doentes pediátricos. Setenta e nove por cento (78,9%) de todos os doentes, 83,3% dos doentes adultos e 76,9% dos doentes pediátricos receberam Vijoice durante mais de 12 meses.

O principal parâmetro de avaliação de eficácia do estudo foi a proporção de doentes com resposta radiológica na semana 24, conforme determinado por revisão independente de radiologia central (RIRC), definida pela obtenção de $\geq$ 20% de redução em relação ao valor inicial na soma do volume das lesões-alvo mensuráveis (1 a 3 lesões), desde que nenhuma das lesões-alvo individuais apresentasse um aumento de $\geq$ 20% em relação ao valor inicial e na ausência de progressão de lesões não alvo e sem novas lesões.

Parâmetros de eficácia adicionais incluíram a duração da resposta (DR), definida como o tempo desde a primeira resposta documentada até à data da primeira progressão ou morte documentada devido a qualquer causa.

Os resultados de eficácia em doentes adultos, pediátricos e todos os doentes são apresentados na Tabela 9. A análise primária foi realizada num subconjunto da população de eficácia (N=37), compreendendo 32 doentes sem falta de resposta na semana 24 (análise completa do caso).

Tabela 9 Resumo dos resultados de eficácia no estudo EPIK-P1

Parâmetros de eficácia	Doentes adultos	Doentes pediátricos	Todos os doentes
Análise primária^{1, 2}			
Respondedores na semana 24, % (n/N) ³ IC 95%	55,6 (5/9) 21,2; 86,3	30,4 (7/23) 13,2; 52,9	37,5 (12/32) 21,1; 56,3
Duração da resposta (DR)			
Mediana em meses (intervalo)	NA (2,8+; 29,7+)	NA (0,03+; 42,9+)	NA (0,03+; 42,9+)
% ≥ 6 meses	40	71	58
% ≥ 12 meses	20	71	50
NA: Não atingido +: observação censurada ¹ No início do estudo, 81% dos doentes tinham 1 lesão-alvo, 16% tinham 2 lesões-alvo, e 3% tinham 3 lesões-alvo. ² Conforme determinado por ICRR.			

Dois doentes pediátricos necessitaram de cirurgia devido a progressão clínica da doença (não radiologicamente confirmada) após a semana 24. Nenhum doente desenvolveu uma nova lesão enquanto recebia Vioice durante o estudo. No final do estudo, 91,2% de todos os doentes (88,9% dos doentes adultos e 92,3% dos doentes pediátricos) continuavam a receber Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 é um estudo intervencional, aberto, multicêntrico de fase II (precedido por um período retrospectivo não intervencional) em doentes adultos e pediátricos com complicações graves ou potencialmente fatais de PROS que foram tratados com Vioice como parte de um programa de uso compassivo, participaram no estudo EPIK-P1, e continuaram a receber tratamento com alpelisib após o final do EPIK-P1. Este foi principalmente um estudo de segurança que incluiu alguns resultados de eficácia como parâmetros de avaliação secundários. A duração mediana de exposição ao Vioice foi de 6,7 anos (intervalo: 0,4 a 9,5).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vioice em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de PROS conforme o plano de investigação pediátrica (PIP) P/0412/2022, para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alpelisib comprimidos revestidos por película foi estudada em doentes com 2 anos de idade e mais, com PROS, sob um regime de administração oral de 50 mg a 250 mg por dia com alimentos.

Absorção

Após administração oral de alpelisib com alimentos, a mediana de tempo até atingir a concentração máxima plasmática (T_{max}) foi de 3,0 horas. Os alimentos afetam a absorção de alpelisib em doses elevadas e o Vijoice deve ser tomado imediatamente após a refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias (versão 4.2 e 6.6).

Biodisponibilidade relativa

Um comprimido revestido por película administrado como suspensão oral em água não demonstrou ser bioequivalente a um comprimido revestido por película intacto. Contudo, num estudo comparativo de biodisponibilidade relativa com uma dose de 300 mg recomendada em contexto oncológico, a suspensão triturada mostrou exposição semelhante à dos comprimidos intactos (razão C_{max} 1,00; razão AUC 0,96), indicando que não há diferenças clinicamente significativas na exposição.

Alpelisib 50 mg granulado é bioequivalente a alpelisib 50 mg comprimidos revestidos por película com alimentos após uma refeição LFLC, indicando que não existe diferença clinicamente significativa na taxa e na extensão da absorção de alpelisib das duas formas farmacêuticas quando administradas com alimentos.

Efeito dos alimentos

A absorção de alpelisib em doses altas é afetada pelos alimentos. Em voluntários adultos saudáveis após uma dose única oral de 300 mg de alpelisib recomendada em contexto oncológico, em comparação com um estado de jejum, uma refeição rica em gorduras e em calorias (HFHC - *high-fat high-calorie*) aumentou a AUC_{inf} em 73% e a C_{max} em 84%, e uma refeição LFLC aumentou a AUC_{inf} em 77% e a C_{max} em 145%. O aumento da solubilidade gastrointestinal pela bÍlis, segregada em resposta à ingestão de alimentos, independentemente da gordura ou do teor de calorias da refeição, é a causa potencial para o efeito dos alimentos.

Não foi observado nenhum efeito alimentar clinicamente relevante na farmacocinética de alpelisib após uma dose única oral de 50 mg de alpelisib em granulado tomada com uma refeição LFLC, comparativamente com uma administração em jejum (por favor, consulte o Resumo das Características do Produto de Vijoice 50 mg granulado em saqueta).

Distribuição

O alpelisib liga-se moderadamente às proteínas com uma fração livre de 10,8% independentemente da concentração. O alpelisib foi igualmente distribuído entre glóbulos vermelhos e plasma com uma razão sangue-para-plasma média de 1,03 *in vivo*. Como o alpelisib é um substrato dos transportadores de efluxo humanos, a penetração da barreira hemato-encefálica não é esperada em humanos. O volume de distribuição de alpelisib em estado estacionário após administração oral (V_{ss}/F) foi estimado por um modelo de PK populacional em aproximadamente 136 litros num doente de referência com PROS (sexo feminino, função renal normal, 61 kg).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que a formação do metabolito de hidrólise BZG791 por hidrólise química e enzimática das amidas é uma via metabólica principal, seguida da hidroxilação mediada pela CYP3A4. A hidrólise do alpelisib ocorre sistemicamente por decomposição química e hidrólise enzimática através de enzimas de expressão ubÍqua e elevada capacidade (esterases, amidases, colinesterase) não limitadas ao fÍgado. Metabolitos e glucoronidos mediados pela CYP3A4 representaram ~15% da dose; BZG791 representou ~40-45% da dose. A restante dose, que foi encontrada como alpelisib inalterado na urina e nas fezes, foi excretada como alpelisib ou não foi absorvido.

Eliminação

A semi-vida de alpelisib foi estimada em 7,7 horas por modelação PK populacional, para um doente de referência com PROS (sexo feminino, função renal normal, 61 kg).

Num estudo de equilíbrio de massa em humanos, após administração oral, o alpelisib e os seus metabolitos foram encontrados principalmente nas fezes (81,0%), como alpelisib ou metabolizado como BZG791. A excreção na urina é mínima (13,5%) com alpelisib inalterado (2%). Após uma dose oral única de [14C]-alpelisib, 94,5% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 8 dias.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética mostrou ser linear no que diz respeito à dose e tempo, em condições de ingestão com alimentos entre 30 e 450 mg. Após doses múltiplas, a exposição ao alpelisib (AUC) no estado estacionário é apenas ligeiramente superior à de uma dose única, com uma acumulação média de 1,3 a 1,5 com um regime posológico diário.

Interação metabólica

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Num estudo de interações medicamentosas, a coadministração de doses repetidas de alpelisib 300 mg com uma dose única de substratos sensíveis da CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP2B6 (bupropiom), administrados como um cocktail, demonstraram que não existe uma interação PK clinicamente significativa. Os dados para o substrato CYP2B6 (bupropiom) devem ser interpretados com precaução devido à pequena dimensão da amostra.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com doses repetidas de 300 mg de alpelisib no estado estacionário aumentaram, em média, a exposição da S-varfarina em 34% e 19% for AUC_{inf} e C_{max} respetivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente. Isto indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Num estudo de interação medicamentosa com o substrato sensível a CYP3A4 e gp-P everolimus, em doentes com tumores sólidos avançados, a AUC diminuiu em 11,2%. Não se espera alteração com significado clínico em resultado da interação medicamentosa com substratos da CYP3A4.

Indutores CYP3A4

Num estudo de interação medicamentosa, a co-administração de alpelisib e rifampicina, um indutor forte da CYP3A4, confirmou que há uma interação PK clinicamente significativa entre alpelisib e indutores fortes da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Interações com base no transportador

Com base nos dados *in vitro*, a inibição do transportador renal de aniões orgânicos OAT3 pelo alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) não pode ser descartada em doentes na dose terapêutica.

In vitro o alpelisib mostrou apenas inibição fraca dos transportadores de efluxo de expressão ubíqua (gp-P, BCRP, MRP2, BSEP), transportadores de soluto na entrada do fígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e transportadores de soluto no rim (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Uma vez que as concentrações sistémicas da fração livre no estado estacionário (ou as concentrações na entrada do fígado) na dose terapêutica e na dose máxima tolerada são significativamente mais baixas que as constantes de inibição da fração livre ou CI_{50} determinadas experimentalmente, a inibição não terá significado clínico. Devido às concentrações elevadas de alpelisib no lúmen intestinal, não pode ser excluído um efeito na gp-P e BCRP intestinais.

Populações especiais

Efeito da idade e género

As análises PK populacionais baseadas em dados de doentes adultos com cancro e doentes adultos e doentes pediátricos com PROS indicaram que não se prevê que os efeitos da idade e género na exposição sistémica ao alpelisib exijam ajuste de dose.

Efeito do peso corporal

As análises PK populacionais baseadas em dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS indicam que a depuração aparente e o volume de distribuição de alpelisib aumentam com o peso corporal. Como resultado, menor peso corporal está associado a uma maior exposição sistémica, enquanto maior peso corporal está associado a uma menor exposição para a mesma dose. Com base nos dados disponíveis, a magnitude deste efeito não é considerada clinicamente relevante e não implica ajuste de dose em doentes adultos com PROS.

População pediátrica (menos de 18 anos)

Dados observados de PK em estado estacionário em doentes pediátricos com PROS indicam um efeito claro do peso corporal na exposição a alpelisib. Em doentes pediátricos com 6 a < 18 anos de idade tratados com alpelisib 50 mg uma vez por dia, a média de AUC_{24h} em estado estacionário diminuiu de aproximadamente 7250 ng·h/ml nos doentes < 30 kg para 2540 ng·h/ml nos doentes ≥ 60 kg ($\approx 65\%$ de diminuição), enquanto a média $C_{max,ss}$ diminuiu de cerca de 747 ng/ml para 300 ng/ml ($\approx 60\%$ de diminuição).

A farmacocinética de alpelisib em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foi estabelecida.

Idosos

Com base numa análise PK populacional em doentes com cancro e doentes com PROS que incluiu 174 doentes com cancro com 65 anos de idade ou mais, com uma idade máxima de 87 anos, não se prevê nenhum efeito clinicamente relevante da idade na exposição sistémica a alpelisib. Não existem dados PK disponíveis para doentes idosos com PROS.

Raça/Etnia

A análise PK populacional de dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS, que incluiu 542 doentes Brancos, 107 doentes Asiáticos, 12 doentes Negros ou Afro-Americanos, 21 doentes de outras raças e 15 doentes de raça desconhecida, indica que não existem efeitos clinicamente relevantes da raça na exposição sistémica a alpelisib.

A análise PK populacional de dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS que incluiu 105 doentes de etnia Latina ou Hispânica, 523 doentes de etnia não Latina ou Hispânica e 69 doentes de etnia desconhecida indica que não existem efeitos clinicamente relevantes da etnia na exposição sistémica a alpelisib.

Compromisso hepático

Um estudo PK em participantes adultos com função hepática normal ou com compromisso hepático indicou que o compromisso hepático moderado e grave não tem efeito clinicamente significativo na exposição de alpelisib (ver secção 4.2). Em participantes com compromisso hepático grave, o pico de exposição de alpelisib foi comparável ao de participantes saudáveis (C_{max} RMG [razão de média geométrica]=1,00) e a exposição total de alpelisib foi aproximadamente 26% mais elevada (AUC_{last} RMG=1,26; AUC_{inf} GMR=1,25).

Compromisso renal

A análise PK populacional dos dados de doentes adultos com cancro e de doentes adultos e pediátricos com PROS, que incluiu 433 doentes com função renal normal ($\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 198 doentes com compromisso renal ligeiro ($\text{TFGe} 60 \text{ a } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} 60 \text{ a } < 90 \text{ ml/min}$), e 66 doentes com compromisso renal moderado ($\text{TFGe} 30 \text{ a } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), indica que o compromisso renal ligeiro a moderado não tem efeito sobre a exposição a alpelisib que exigiria ajuste de dose. Não existem dados de PK para doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

A maioria dos efeitos do alpelisib observados relacionaram-se com a atividade farmacológica do alpelisib como um inibidor $\text{p110}\alpha$ -específico da via PI3K, tais como a influência na homeostase da glicose, que resulta em hiperglicemia, e o risco de tensão arterial aumentada. A medula óssea e tecido linfóide, pâncreas e alguns órgãos reprodutores de ambos os géneros foram os alvos principais para acontecimentos adversos. Em estudos de toxicidade de dose repetida de 4 ou 13 semanas iniciados em ratos com 8 a 10 semanas de idade, foram observados efeitos degenerativos nos incisivos e nas placas de crescimento dos ossos. No nível sem efeito adverso observado (NOAEL - *no observed adverse effect*) em estudos de toxicidade de dose repetida de 4 semanas, os níveis de exposição foram 1,3 e 2,5 vezes a exposição estimada (AUC) em doentes adultos e doentes pediátricos na dose recomendada de 250 e 50 mg/dia, respetivamente. Em estudos de toxicidade por dose repetida de 13 semanas, os níveis de exposição foram 0,2 e 0,3 vezes a exposição estimada (AUC) em doentes adultos e doentes pediátricos na dose recomendada de 250 e 50 mg/dia, respetivamente. Os efeitos na medula óssea, nas placas de crescimento ósseo, nos incisivos e no tecido linfóide foram geralmente reversíveis após cessação do tratamento. Os efeitos no pâncreas e órgãos reprodutores não reverteram completamente mas mostraram uma tendência para a reversão. Em estudos exploratórios com ratos, foi encontrada evidência de alterações inflamatórias na pele. Em estudos de toxicidade de dose repetida, os acontecimentos adversos foram observados em doses clinicamente relevantes com base na AUC.

Farmacologia de segurança cardiovascular

Verificou-se inibição *in vitro* foi demonstrada inibição de canais hERG (CI_{50} de $9,4 \mu\text{M}$ em concentrações correspondendo a aproximadamente $4,2 \mu\text{g/ml}$ substância livre) em concentrações ~21 vezes e ~31 vezes mais elevadas do que a concentração plasmática máxima estimada (pico) de alpelisib não ligado em humanos na dose máxima recomendada de alpelisib para adultos e pediátrica de 250 mg/dia (adulto) ou 50 mg/dia (idades 2 a 5 anos), respetivamente. Não foi observado um efeito eletrofisiológico relevante em cães.

Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Alpelisib não foi carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratos quando administrado diariamente através de alimentação oral por sonda em doses até 4 mg/kg (aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica em doentes na dose mais alta recomendada de 250 mg/dia com base na AUC).

Os resultados dos estudos *in vitro* de genotoxicidade padrão com alpelisib foram negativos. Alpelisib não foi genotóxico num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, em que foi integrada uma análise de micronúcleos, até níveis de exposição aproximadamente 2,6 e 5,0 vezes a exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada de 250 ou 50 mg/dia, respetivamente.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de alpelisib durante a organogénese induziu embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade. Em ratos e coelhos, após exposição pré-natal ao alpelisib, observaram-se incidências aumentadas de perdas pré e pós-implantação, pesos fetais reduzidos e incidências aumentadas de malformações fetais (ventrículo cerebral aumentado, ossificação diminuída e malformações esqueléticas), com exposição inferior à exposição média esperada para doentes adultos tratados com 250 mg/dia de alpelisib, indicativo de potencial relevância clínica.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida observaram-se acontecimentos adversos nos órgãos reprodutivos, tais como atrofia vaginal ou uterina e variações do ciclo estral em ratos, diminuições no peso da próstata e testículos em ratos e cães, e atrofia da próstata em cães com doses clinicamente relevantes com base na AUC.

Nos estudos de fertilidade realizados em ratos macho e fêmea, foram observados efeitos semelhantes. Nas fêmeas, foi observado um aumento de perdas pré e pós-implantação, o que levou a um número reduzido de locais de implantação e de embriões vivos, em níveis de exposição (AUC) aproximadamente duas vezes a dose recomendada em humanos adultos de 250 mg/dia. Nos machos, a fertilidade e o desempenho reprodutivo, incluindo a contagem de esperma e os parâmetros de motilidade, não foram afetados com níveis de exposição equivalentes à exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada para adultos de 250 mg/dia. Contudo, com níveis de exposição (AUC) iguais ou abaixo da dose recomendada 250 mg/dia para humanos adultos, os pesos das glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata) foram reduzidos e correlacionados microscopicamente com atrofia e/ou secreção reduzida na próstata e vesículas seminais, respetivamente.

Fototoxicidade

Um ensaio de fototoxicidade *in vitro* em linhas celulares de fibroblasto Balb/c 3T3 do ratinho não identificou um potencial de fototoxicidade relevante para o alpelisib.

Estudos com animais juvenis

Num estudo de toxicidade de 9 semanas em ratos juvenis, iniciado em animais com 7 dias de idade, o NOAEL de 6 mg/kg/dia resultou em níveis de exposição (AUC) mais baixos do que em doentes pediátricos na dose recomendada de 50 mg/dia. Na dose de 20 mg/kg/dia (2,2 a 4,2 vezes a exposição estimada [AUC] em doentes pediátricos na dose recomendada de 50 mg/dia), foram observados efeitos renais adversos e não reversíveis, incluindo um aumento mínimo a moderado da deposição vascular/perivascular de matriz extracelular em pequenos vasos e degeneração/regeneração tubular mínima a moderada na papila e medula renais. Foram observadas concentrações minimamente mais elevadas de azoto ureico no final do período de recuperação. Não se espera que estes efeitos sejam clinicamente relevantes para doentes com 2 anos ou mais com base na comparação interespécies do desenvolvimento renal pós-natal.

Adicionalmente, com 20 mg/kg/dia observaram-se menores pesos corporais, diminuição do ganho de peso corporal, atraso na maturação sexual nos machos e redução do comprimento do fémur. Não foram notificados achados histopatológicos no osso (incluindo a placa de crescimento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina (E460)
Manitol (E421)
Amido glicolato de sódio
Hipromelose (E464)
Estearato de magnésio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na saqueta de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de película PET/alu/PE (tereftalato de polietileno/alumínio/polietileno).

Embalagens contendo 28 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para preparação e administração de granulado para via oral

Para doentes a quem foi prescrita a dose diária de 50 mg, Vioice granulado deve ser administrado numa das seguintes formas:

- Verter o conteúdo de uma saqueta diretamente na língua e engolir com aproximadamente 50 a 150 ml de água. Se necessário, lavar a boca com um pouco mais de água e engolir para assegurar que não restam partículas na boca.
- Verter o conteúdo de uma saqueta num copo. Adicionar 5 a 15 ml de uma bebida (apenas água, leite ou sumo de maçã) ou alimento mole (apenas puré de maçã ou iogurte) e administrar a mistura imediatamente. Lavar o copo com aproximadamente 10 a 40 ml da mesma bebida ou do alimento mole. Administrar a mistura imediatamente e assegurar que a dose é totalmente administrada. Se permanecerem partículas, repetir este passo até que a dose seja totalmente administrada.
- Eliminar a mistura se esta não for administrada dentro de 2 horas após a preparação.

Instruções para preparação e administração de granulado através de sonda de alimentação

Para doentes que não conseguem engolir, Vioice pode ser administrado através de sonda de alimentação. Vioice granulado deve ser administrado através de sonda de alimentação nasogástrica de poliuretano ou de silicone com 8-12 Fr de diâmetro (comprimento máximo do tubo avaliado: 160 cm) ou através de uma sonda de alimentação gástrica de silicone com 12-24 Fr de diâmetro (comprimento máximo do tubo avaliado: 3,5 cm) (ver secção 4.2).

Vijoice granulado deve ser preparado e administrado como segue:

- Colocar o conteúdo da saqueta num copo. Adicionar 20 ml de água e mexer com uma colher até se obter uma mistura. Preparar a mistura apenas com água.
- Imediatamente após a preparação, retirar a mistura do copo com uma seringa e administrar através da sonda de alimentação.
- Após administração do granulado através da sonda de alimentação, adicionar 20 ml de água no mesmo copo. Mexer com a mesma colher para voltar a suspender quaisquer partículas restantes. Retirar o conteúdo do copo com a mesma seringa e administrar através da sonda de alimentação. Se permanecerem partículas, repetir este passo.
- Eliminar a mistura se esta não for administrada dentro de 60 minutos após a preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCA

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para continuar a confirmar a eficácia, segurança e farmacocinética do alpelisib no tratamento de doentes adultos e pediátricos com espectro de sobrecrecimento relacionado com PIK3CA (PROS), o TAIM deve apresentar os resultados finais do estudo de fase II de um único grupo CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 dezembro 2032

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos
Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 50 mg**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/001 28 comprimidos revestidos por película de 50 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS DE 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vijoice 50 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sab.
Dom.

Tome um comprimido imediatamente após a ingestão de alimentos no dia indicado.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 125 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos
Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 125 mg**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/002 28 comprimidos revestidos por película de 125 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vijoice 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 125 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vijoice 125 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sab.
Dom.

Tome um comprimido imediatamente após a ingestão de alimentos no dia indicado.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG E 200 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película
Vijoice 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg or 200 mg alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos de 50 mg
28 comprimidos de 200 mg
Fornecimento de 28 dias para uma dose diária de 250 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/003

28 comprimidos revestidos por película de 50 mg + 28 comprimidos revestidos por película de 200 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG E
200 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vijoice 50 mg comprimidos
Vijoice 200 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sab.
Dom.

Tome ambos os comprimidos na linha colorida imediatamente após ingestão de alimentos no dia indicado.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO GRANULADO DE 50 MG EM SAQUETAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vijoice 50 mg granulado em saqueta
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 50 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado em saqueta

28 saquetas
Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 50 mg**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na saqueta de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2042/004 28 saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

2 Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vijoice 50 mg granulado
alpelisib
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vijoice 50 mg comprimidos revestidos por película
Vijoice 125 mg comprimidos revestidos por película
Vijoice 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

What is in this leaflet

1. O que é Vijoice e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vijoice
3. Como tomar Vijoice
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vijoice
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vijoice e para que é utilizado

O que é Vijoice

Vijoice contém a substância ativa alpelisib, que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K).

Para que é utilizado Vijoice

Vijoice é utilizado para tratar adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com espectro de sobrecrecimento relacionado com o PIK3CA (PROS - *PIK3CA-related overgrowth spectrum*) grave ou potencialmente fatal. PROS inclui uma vasta gama de condições raras que causam crescimento excessivo de partes do corpo devido a certas alterações (mutações) num gene chamado PIK3CA.

Este gene leva à produção de uma proteína que instrui as células do corpo a crescerem e a multiplicarem-se. As alterações no gene fazem com que esta proteína funcione de forma irregular e, como consequência, ajudam as células a crescer e a multiplicarem-se de forma anormal.

Como atua Vijoice

Vijoice atua através do bloqueio dos efeitos de enzimas (proteínas) denominadas fosfatidilinositol-3-quinases (PI3K). Estas enzimas ajudam as células anormais a crescer e a multiplicar-se. Através do bloqueio da sua ação, Vijoice pode reduzir o crescimento descontrolado e a disseminação das células anormais e ajudar a reduzir o crescimento excessivo dos tecidos e os sinais e sintomas da doença nos doentes.

Se tiver questões sobre como atua Vijoice ou porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vioice

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes da informação geral neste folheto. Confirme com o seu médico se não tiver a certeza.

Não tome Vioice

- se tem alergia ao alpelisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, procure aconselhamento do seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vioice.

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si antes de tomar Vioice, informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se alguma vez tiver tido uma reação alérgica grave, incluindo
 - síndrome de Stevens-Johnson (SSJ, uma reação muito grave com sintomas semelhantes aos da gripe e erupção dolorosa que afeta a pele, boca, olhos e órgãos genitais);
 - eritema multiforme (EM, uma reação na pele que causa manchas vermelhas ou manchas na pele, que podem parecer um alvo ou um “bullseye” com um centro vermelho escuro rodeado por anéis vermelhos mais pálidos);
 - reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*, uma reação na pele combinada com febre, inchaço da face, nódulos linfáticos aumentados e lesão renal ou hepática),
ou
 - necrólise epidérmica tóxica (NET; uma reação na pele grave; possíveis sintomas incluem pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre, erupção na pele).
- Se tiver, ou alguma vez tiver tido, níveis de açúcar no sangue aumentados ou diabetes (ou sinais de aumento dos níveis de açúcar, tais como sede excessiva e boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente que o habitual, produção de urina em quantidade maior que o habitual, cansaço, náuseas, aumento do apetite com perda de peso).

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si após o início do tratamento com Vioice, informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente:

- Erupção na pele, comichão, erupção da pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão na pele, inchaço da face ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele (sinais possíveis de reações alérgicas graves).
- Problemas respiratórios novos ou que se alteram tais como respiração difícil ou dolorosa, tosse, respiração rápida, coloração azul dos lábios, língua ou pele, soluços (sinais possíveis de uma pneumonite não-infecciosa ou pneumonia).
- Aumento da sede e boca seca, urinar mais frequentemente que o habitual, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com odor frutado, dificuldade em respirar, pele seca ou ruborizada, o que podem ser sinais de aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) e das suas complicações.
- Erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, algumas vezes com febre (sinais possíveis de uma das seguintes condições da pele: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (EM), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)).
- Diarreia grave ou dor abdominal grave ou fezes com muco ou sangue, que podem ser sinais de inflamação no seu intestino (colite).

O seu médico pode ter que tratar estes sintomas, interromper temporariamente o seu tratamento, reduzir a sua dose ou parar o seu tratamento com Vioice de forma permanente (ver “Que quantidade de Vioice tomar” na secção 3).

Assegure-se que verifica regularmente o seu açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e após parar o tratamento com Vioice.

- O seu médico irá informá-lo sobre como, quando e onde realizar as análises ao sangue antes de iniciar e regularmente durante o tratamento com Vioice para monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue. Com base nos resultados, o seu médico pode prescrever um medicamento para baixar os níveis de açúcar no sangue, interromper temporariamente ou diminuir a dose de Vioice, ou interromper permanentemente o tratamento com Vioice.
- O tratamento com Vioice pode apenas ser iniciado se os seus níveis de açúcar no sangue foram adequados, dado que Vioice pode aumentar o açúcar no sangue (hiperglicemia), o que pode ser grave e necessitar de tratamento.
- Se tiver certas condições antes de iniciar o tratamento com Vioice, como níveis elevados de açúcar no sangue, diabetes, obesidade, ou idade acima de 75 anos, o seu açúcar no sangue precisará de ser monitorizado com maior frequência durante as primeiras semanas de tratamento com Vioice. Posteriormente, as análises sanguíneas serão necessárias pelo menos uma vez por mês, dependendo dos seus níveis de açúcar no sangue.

Crianças e adolescentes

Vioice não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. Os efeitos a longo prazo de Vioice no crescimento e desenvolvimento de crianças a partir dos 2 anos de idade e adolescentes são desconhecidos.

Outros medicamentos e Vioice

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Incluindo em particular:

- ciclosporina, um medicamento utilizado para afetar o seu sistema imunitário
- rifampicina, um medicamento para tratar a tuberculose e outras infeções graves
- carbamazepina e fenitoína, medicamentos usados para tratar convulsões
- Erva de S. João, (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas usado para tratar a depressão e outras condições

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se o medicamento que toma é algum dos enumerados acima.

Gravidez

Vioice não deve ser utilizado por mulheres que estão ou possam estar grávidas. Vioice pode ser prejudicial ao feto em gestação. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico irá verificar consigo se está grávida e pode realizar um teste de gravidez se necessário antes de iniciar o tratamento com Vioice.

Amamentação

Desconhece-se se Vioice passa para o leite materno. Assim, não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose.

Conselhos contraceptivos para mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar Vioice. Não se sabe se Vioice reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. Se usar contraceptivos hormonais, deve também usar um método barreira. Consulte o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados. Se pensa que pode estar grávida após iniciar o tratamento com Vioice, consulte de imediato o seu médico.

Conselhos contraceptivos para homens

Os doentes do sexo masculino devem utilizar preservativo nas relações sexuais com parceiras do sexo feminino que possam engravidar, durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar o tratamento. Se a parceira de um doente do sexo masculino suspeita que engravidou durante este período, deve informar de imediato um médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Vioice pode provocar cansaço ou visão turva. Por este motivo, deve tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Vioice.

Vioice contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Vioice

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Vioice tomar

A dose inicial habitual de Vioice para adultos é 250 mg uma vez por dia. A dose inicial habitual de Vioice para adolescentes e crianças (com 2 anos de idade e mais) é 50 mg uma vez por dia. O seu médico irá decidir qual a dose mais adequada para si.

Dependendo da dose prescrita, o número de comprimidos a tomar é o seguinte:

- dose de 50 mg: um comprimido de 50 mg
- dose de 125 mg: um comprimido de 125 mg
- dose de 250 mg: um comprimido de 200 mg e um comprimido de 50 mg

Dependendo da resposta do seu organismo ao tratamento com Vioice, o seu médico pode ajustar a sua dose de Vioice (ver secção 2). É muito importante que siga as instruções do seu médico. Se tiver alguns efeitos indesejáveis, o seu médico pode pedir-lhe que tome uma dose mais baixa, que interrompa o tratamento durante algum tempo, ou que pare o tratamento.

Quando tomar Vioice

Os comprimidos Vioice são fornecidos em embalagens contendo blisters. Cada blister cartonado mostra o(s) comprimido(s) a tomar em cada dia da semana. Siga as instruções do blister cartonado.

Tome Vioice uma vez por dia, imediatamente após ingestão de alimentos. Tomar Vioice todos os dias à mesma hora vai ajudá-lo a lembrar quando tomar o seu medicamento.

Como tomar Vioice

Os comprimidos Vioice devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados ou divididos antes de ingeridos. Não tome qualquer comprimido que esteja partido, fissurado ou de alguma forma danificado uma vez que poderá não estar a tomar a dose completa. Se não consegue engolir comprimidos, pode tomar Vioice como uma suspensão (isto quer dizer misturados com água) como segue:

- Colocar o(s) comprimido(s) Vioice num copo contendo 50 a 150 ml de água e deixar repousar durante aproximadamente 5 minutos antes de o esmagar. **Utilize apenas água.**
- Esmagar o(s) comprimido(s) com uma colher e mexer para dissolver. A suspensão vai ficar turva e pode ver pedaços de comprimido.
- **Ingerir a suspensão de imediato.**
- Adicionar cerca de 20 a 50 ml de água no mesmo copo e mexer com a mesma colher. Depois ingerir a totalidade do conteúdo do copo e certificar-se de que a dose é totalmente consumida. Repetir este passo se necessário.
- Eliminar qualquer suspensão de Vioice que não seja consumida dentro de 60 minutos após a sua preparação.

Administração de Vioice através de sonda de alimentação

A doentes que não conseguem engolir Vioice como comprimidos ou como uma suspensão, Vioice pode ser administrado através de sondas de alimentação. O tipo de sonda será determinado pelo médico. Os comprimidos têm de ser preparados como uma suspensão (isto quer dizer misturados com água) como segue:

- Colocar o(s) comprimido(s) Vioice num copo com 40 ml de água e deixar repousar durante aproximadamente 5 minutos antes de esmagar. **Utilizar apenas água.**
- Esmagar o(s) comprimido(s) com uma colher e mexer para dissolver. A suspensão vai ficar turva e pode ver pedaços de comprimido.
- Retirar a mistura do copo para uma seringa e passá-la para a sonda de alimentação imediatamente.
- Adicionar cerca de 40 ml de água no mesmo copo e mexer com a mesma colher. Depois, retirar a totalidade do conteúdo do copo para a mesma seringa e administrar através do tubo de alimentação. Repetir este passo se ainda houver pedaços de comprimido na seringa ou no copo.
- Eliminar qualquer suspensão Vioice que não seja consumida dentro de 60 minutos após a sua preparação.

Durante quanto tempo tomar Vioice

Tome Vioice durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento de longo prazo, possivelmente durará meses ou anos. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Vioice, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Vioice do que deveria

Pessoas que tomaram demasiados comprimidos de Vioice tiveram efeitos que são efeitos indesejáveis conhecidos de Vioice, incluindo níveis de açúcar no sangue altos, náuseas, cansaço e erupção na pele. Se tomou acidentalmente demasiados comprimidos, ou se alguém tomou os seus comprimidos, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Vioice

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Vioice, ainda pode tomar a dose esquecida, imediatamente após ingestão de alimentos, no prazo de até 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose. Caso se lembre mais de 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose esquecida, ignore a dose desse dia. No dia seguinte, tome a dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar depois de tomar Vioice

Se vomitar depois de tomar o(s) comprimido(s) Vioice não tome mais comprimidos até à próxima dose programada.

Se parar de tomar Vioice

Parar o seu tratamento com Vioice pode provocar o agravamento da sua condição. Não pare de tomar Vioice a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Vioice, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis graves, **pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente.**

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Níveis altos de açúcar no sangue, também chamado hiperglicemia. Os possíveis sintomas incluem: Sentir muita sede, urinar mais frequentemente que o habitual ou urinar em quantidade maior que o habitual, aumento do apetite com perda de peso

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- Reações alérgicas graves. Possíveis sinais incluem: erupção na pele, comichão, erupção na pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão da pele, inchaço da face e/ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Vômitos
- Feridas ou úlceras na boca com inflamação das gengivas (estomatite)
- Náuseas
- Dor abdominal
- Erupção na pele
- Inflamação da pele com erupção na pele (dermatite)
- Pele seca
- Queda de cabelo e cabelo fino (alopecia)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- Desidratação
- Acne
- Comichão (prurido)
- Secura das mucosas

Durante o tratamento com Vijoice, os resultados de algumas análises sanguíneas podem ser anormais do seguinte modo:

Muito frequentes:

- Nível baixo de fósforo ou cálcio no sangue (diminuição do fósforo, diminuição do cálcio)
- Nível alto de creatinina ou açúcar no sangue (creatinina aumentada, glicose aumentada)
- Nível alto de hemoglobina glicosilada no sangue (um marcador do nível de açúcar no sangue ao longo das últimas 8 a 12 semanas)
- Níveis altos da enzima lipase no sangue (lipase aumentada)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vioice

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister cartonado, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou se tiver quaisquer sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outra informação

Qual a composição de Vioice

- A substância ativa de Vioice é alpelisib.
- Cada Vioice 50 mg comprimido revestido por película contém 50 mg alpelisib.
- Cada Vioice 125 mg comprimido revestido por película contém 125 mg alpelisib.
- Cada Vioice 200 mg comprimido revestido por película contém 200 mg alpelisib.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), manitol (E421), carboximetilamido sódico (ver secção 2 “Vioice contém sódio”), hipromelose (E464), estearato de magnésio (E470b).
 - Revestimento: Hipromelose (E464), óxido de ferro vermelho (aplicável apenas às dosagens de 50 mg e 200 mg) e amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b).

Qual o aspeto de Vioice e conteúdo da embalagem

Vioice 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos claro, redondos, com gravação “C7” numa face e “NVR” na outra face. Diâmetro aproximado: 7 mm.

Vioice 125 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos escuro, ovais, com gravação “Y7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 13 mm x 6 mm.

Vioice 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos pálido, ovais, com gravação “CL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 16 mm x 7 mm.

Vioice é fornecido na forma de comprimidos revestidos por película em blisters. Vioice está disponível nas seguintes apresentações:

- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 50 mg (para doentes a tomar a dose diária de 50 mg)
 - Embalagens contendo comprimidos para 28 dias: 28 comprimidos revestidos por película.

- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 125 mg (para doentes a tomar a dose diária de 125 mg)
 - Embalagens contendo comprimidos para 28 dias: 28 comprimidos revestidos por película.
- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 50 mg e 200 mg (para doentes a tomar a dose diária de 250 mg)
 - Embalagens contendo comprimidos para 28 dias: 56 comprimidos revestidos por película (28 comprimidos de 50 mg e 28 comprimidos de 200 mg).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Vijoice 50 mg granulado em saqueta alpelisib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

What is in this leaflet

1. O que é Vijoice e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vijoice
3. Como tomar Vijoice
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vijoice
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vijoice e para que é utilizado

O que é Vijoice

Vijoice contém a substância ativa alpelisib, que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K).

Para que é utilizado Vijoice

Vijoice é utilizado para tratar adultos, adolescentes e crianças a partir de 2 anos de idade com espectro de sobrecrecimento relacionado com o PIK3CA (PROS - *PIK3CA-related overgrowth spectrum*) grave ou potencialmente fatal. PROS inclui uma vasta gama de condições raras que causam crescimento excessivo de partes do corpo devido a certas alterações (mutações) num gene chamado PIK3CA.

Este gene leva à produção de uma proteína que instrui as células do corpo a crescerem e a multiplicarem-se. As alterações no gene fazem com que esta proteína funcione de forma irregular e, como consequência, ajudam as células a crescer e a multiplicarem-se de forma anormal.

Como atua Vijoice

Vijoice atua através do bloqueio dos efeitos de enzimas (proteínas) denominadas fosfatidilinositol-3-quinases (PI3K). Estas enzimas ajudam as células anormais a crescer e a multiplicar-se. Através do bloqueio da sua ação, Vijoice pode reduzir o crescimento descontrolado e a disseminação das células anormais e ajudar a reduzir o crescimento excessivo dos tecidos e os sinais e sintomas da doença nos doentes.

Se tiver questões sobre como atua Vijoice ou porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vioice

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes da informação geral neste folheto. Confirme com o seu médico se não tiver a certeza.

Não tome Vioice

- se tem alergia ao alpelisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, procure aconselhamento do seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vioice.

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si antes de tomar Vioice, informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se alguma vez tiver tido uma reação alérgica grave, incluindo
 - síndrome de Stevens-Johnson (SSJ, uma reação muito grave com sintomas semelhantes aos da gripe e erupção dolorosa que afeta a pele, boca, olhos e órgãos genitais);
 - eritema multiforme (EM, uma reação na pele que causa manchas vermelhas ou manchas na pele, que podem parecer um alvo ou um “bullseye” com um centro vermelho escuro rodeado por anéis vermelhos mais pálidos);
 - reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*, uma reação na pele combinada com febre, inchaço da face, nódulos linfáticos aumentados e lesão renal ou hepática),
ou
 - necrólise epidérmica tóxica (NET; uma reação na pele grave; possíveis sintomas incluem, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre, erupção na pele).
- Se tiver, ou alguma vez tiver tido, níveis de açúcar no sangue aumentados ou diabetes (ou sinais de aumento dos níveis de açúcar, tais como sede excessiva e boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente que o habitual, produção de urina em quantidade maior que o habitual, cansaço, náuseas, aumento do apetite com perda de peso).

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si após o início do tratamento com Vioice, informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente:

- Erupção na pele, comichão, erupção da pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão na pele, inchaço da face ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele (sinais possíveis de reações alérgicas graves).
- Problemas respiratórios novos ou que se alteram tais como respiração difícil ou dolorosa, tosse, respiração rápida, coloração azul dos lábios, língua ou pele, soluços (sinais possíveis de uma pneumonite não-infecciosa ou pneumonia).
- Aumento da sede e boca seca, urinar mais frequentemente que o habitual, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com odor frutado, dificuldade em respirar, pele seca ou ruborizada, o que podem ser sinais de aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) e das suas complicações.
- Erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, algumas vezes com febre (sinais possíveis de uma das seguintes condições da pele: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (EM), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)).
- Diarreia grave ou dor abdominal grave ou fezes com muco ou sangue, que podem ser sinais de inflamação no seu intestino (colite).

O seu médico pode ter que tratar estes sintomas, interromper temporariamente o seu tratamento, reduzir a sua dose ou parar o seu tratamento com Vioice de forma permanente (ver “Que quantidade de Vioice tomar” na secção 3).

Assegure-se que verifica regularmente o seu açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e após parar o tratamento com Vioice.

- O seu médico irá informá-lo sobre como, quando e onde realizar as análises ao sangue antes de iniciar e regularmente durante o tratamento com Vioice para monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue. Com base nos resultados, o seu médico pode prescrever um medicamento para baixar os níveis de açúcar no sangue, interromper temporariamente ou diminuir a dose de Vioice, ou interromper permanentemente o tratamento com Vioice.
- O tratamento com Vioice pode apenas ser iniciado se os seus níveis de açúcar no sangue foram adequados, dado que Vioice pode aumentar o açúcar no sangue (hiperglicemia), o que pode ser grave e necessitar de tratamento.
- Apenas análises sanguíneas regulares realizadas em jejum podem indicar ao médico se está a desenvolver hiperglicemia.
- Se tiver certas condições antes de iniciar o tratamento com Vioice, como níveis elevados de açúcar no sangue, diabetes, obesidade, ou idade acima de 75 anos, o seu açúcar no sangue precisará de ser monitorizado com maior frequência durante as primeiras semanas de tratamento com Vioice. Posteriormente, as análises sanguíneas serão necessárias pelo menos uma vez por mês, dependendo dos seus níveis de açúcar no sangue.

Crianças e adolescentes

Vioice não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. Os efeitos a longo prazo de Vioice no crescimento e desenvolvimento de crianças a partir dos 2 anos de idade e adolescentes são desconhecidos.

Outros medicamentos e Vioice

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Incluindo em particular:

- ciclosporina, um medicamento utilizado para afetar o seu sistema imunitário
- rifampicina, um medicamento para tratar a tuberculose e outras infeções graves
- carbamazepina e fenitoína, medicamentos usados para tratar convulsões
- Erva de S. João, (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas usado para tratar a depressão e outras condições

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se o medicamento que toma é algum dos enumerados acima.

Gravidez

Vioice não deve ser utilizado por mulheres que estão ou possam estar grávidas. Vioice pode ser prejudicial ao feto em gestação. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico irá verificar consigo se está grávida e pode realizar um teste de gravidez se necessário antes de iniciar o tratamento com Vioice.

Amamentação

Desconhece-se se Vioice passa para o leite materno. Assim, não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose.

Conselhos contraceptivos para mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar Vioice. Não se sabe se Vioice reduz a eficácia dos contraceptivos hormonais. Se usar contraceptivos hormonais, deve também usar um método barreira. Consulte o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados. Se pensa que pode estar grávida após iniciar o tratamento com Vioice, consulte de imediato o seu médico.

Conselhos contraceptivos para homens

Os doentes do sexo masculino devem utilizar preservativo nas relações sexuais com parceiras do sexo feminino que possam engravidar, durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar o tratamento. Se a parceira de um doente do sexo masculino suspeita que engravidou durante este período, deve informar de imediato um médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Vijoice pode provocar cansaço ou visão turva. Por este motivo, deve tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Vijoice.

Vijoice contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Vijoice

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Vijoice tomar

A dose inicial habitual de Vijoice para adultos é 250 mg uma vez por dia. A dose inicial habitual de Vijoice para adolescentes e crianças (com 2 anos de idade e mais) é 50 mg uma vez por dia. O seu médico irá decidir qual a dose mais adequada para si.

Para uma dose prescrita de 50 mg, tome uma saqueta de 50 mg granulado.

Dependendo da resposta do seu organismo ao tratamento com Vijoice, o seu médico pode ajustar a sua dose de Vijoice (ver secção 2). É muito importante que siga as instruções do seu médico. Se tiver alguns efeitos indesejáveis, o seu médico pode pedir-lhe que interrompa o tratamento durante algum tempo, ou que pare o tratamento.

Quando tomar Vijoice

Tome Vijoice uma vez por dia, imediatamente após ingestão de alimentos. Tomar Vijoice todos os dias à mesma hora vai ajudá-lo a lembrar quando tomar o seu medicamento.

Como tomar Vijoice

Cada saqueta é apenas para uso único. Não use a saqueta se o selo da saqueta estiver danificado.

Tome Vijoice granulado como segue:

- Segure a saqueta de granulado com a linha de corte no topo.
- Agite a saqueta suavemente para garantir que o granulado Vijoice está na parte inferior da saqueta.
- Com uma tesoura, abra a saqueta ao longo da linha de corte.
- Retire o granulado da saqueta de **uma** das seguintes formas:
 - o Verta o granulado da saqueta diretamente na sua língua, batendo na lateral e no topo da saqueta conforme necessário para garantir que fica completamente vazia. Engula apenas com cerca de 50 a 150 ml de água. Se ainda tiver granulado na boca, lave a boca com mais água e engula para garantir que tomou a dose completa.
 - ou**
 - o Verta o granulado de uma saqueta num copo, batendo na lateral e no topo da saqueta conforme necessário para garantir que fica completamente vazia. Adicione 5 a 15 ml de uma bebida (apenas água, leite ou sumo de maçã) ou alimento mole (apenas puré de maçã ou iogurte) e tome a mistura imediatamente. Lave o copo com aproximadamente com 10 a 40 ml da mesma bebida ou comida mole. Tome a mistura imediatamente e assegure-se que tomou a dose completa. Repita este passo até não restar mistura no copo.

- Eliminar qualquer Vioice granulado misturado em água, leite, sumo de maçã, puré de maçã, ou iogurte que não tenha sido tomado dentro de 2 horas após a sua preparação.

Administração de Vioice através de sonda de alimentação

A doentes que não conseguem engolir Vioice granulado diretamente ou como uma mistura, Vioice pode ser administrado através de sondas de alimentação. O tipo de sonda será determinado pelo médico. O granulado tem de ser preparado como segue:

- Verta o granulado de uma saqueta num copo, batendo na lateral e no topo da saqueta conforme necessário para garantir que fica completamente vazia.
- Adicione cerca de 20 ml de água no mesmo copo e mexa com uma colher. Depois, retire a totalidade do conteúdo do copo para uma seringa e administre através do tubo de alimentação. Repita este passo até não restar mistura no copo ou na seringa.
- Elimine qualquer mistura Vioice que não seja consumida dentro de 60 minutos após a sua preparação.

Durante quanto tempo tomar Vioice

Tome Vioice durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento de longo prazo, possivelmente durará meses ou anos. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Vioice, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Vioice do que deveria

Pessoas que tomaram demasiado granulado de Vioice podem ter efeitos que são efeitos indesejáveis conhecidos de Vioice, incluindo níveis de açúcar no sangue altos, náuseas, cansaço e erupção na pele. Se tomou acidentalmente demasiado granulado, ou se alguém tomar o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Vioice

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Vioice, ainda pode tomar a dose esquecida, imediatamente após ingestão de alimentos, no prazo de até 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose. Caso se lembre mais de 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose esquecida, ignore a dose desse dia. No dia seguinte, tome a dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar depois de tomar Vioice

Se vomitar depois de tomar o granulado Vioice não tome mais granulado até à próxima dose programada.

Se parar de tomar Vioice

Parar o seu tratamento com Vioice pode provocar o agravamento da sua condição. Não pare de tomar Vioice a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de Vioice, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis graves, **pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente.**

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Níveis altos de açúcar no sangue, também chamado hiperglicemia. Os possíveis sintomas incluem: Sentir muita sede, urinar mais frequentemente que o habitual ou urinar em quantidade maior que o habitual, aumento do apetite com perda de peso

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- Reações alérgicas graves. Possíveis sinais incluem: erupção na pele, comichão, erupção na pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão da pele, inchaço da face e/ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Vômitos
- Feridas ou úlceras na boca com inflamação das gengivas (estomatite)
- Náuseas
- Dor abdominal
- Erupção na pele
- Inflamação da pele com erupção na pele (dermatite)
- Pele seca
- Queda de cabelo e cabelo fino (alopecia)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- Desidratação
- Acne
- Comichão (prurido)
- Secura das mucosas

Durante o tratamento com Vijoice, os resultados de algumas análises sanguíneas podem ser anormais do seguinte modo:

Muito frequentes:

- Nível baixo de fósforo ou cálcio no sangue (diminuição do fósforo, diminuição do cálcio)
- Nível alto de creatinina ou açúcar no sangue (creatinina aumentada, glicose aumentada)
- Nível alto de hemoglobina glicosilada no sangue (um marcador do nível de açúcar no sangue ao longo das últimas 8 a 12 semanas)
- Níveis altos da enzima lipase no sangue (lipase aumentada)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vioice

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na saqueta de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou se tiver quaisquer sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outra informação

Qual a composição de Vioice

- A substância ativa de Vioice é alpelisib.
- Cada saqueta de Vioice 50 mg contém 50 mg alpelisib.
- Os outros componentes são:
 - Celulose microcristalina (E460), manitol (E421), amido glicolato de sódio (ver secção 2 “Vioice contém sódio”), hipromelose (E464), estearato de magnésio (E470b).

Qual o aspeto de Vioice e conteúdo da embalagem

Vioice 50 mg granulado em saqueta é uma mistura fluída, branca a quase branca, de pó e granulado numa saqueta.

Cada embalagem contém 28 saquetas (fornecimento para 28 dias para doentes com dose diária de 50 mg).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.