

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés
Vijoice 125 mg comprimés pelliculés
Vijoice 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'alpelisib.

Vijoice 125 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg d'alpelisib.

Vijoice 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'alpelisib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune clair, rond et incurvé aux bords biseautés, portant l'inscription gravée « C7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Diamètre approximatif : 7 mm.

Vijoice 125 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune foncé, ovale et incurvé aux bords biseautés, portant l'inscription gravée « Y7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Taille approximative : 13 mm x 6 mm.

Vijoice 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, ovale et incurvé aux bords biseautés, portant l'inscription gravée « CL7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Taille approximative : 16 mm x 7 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vijoice est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de manifestations sévères ou mettant en jeu le pronostic vital de syndrome hypertrophique lié au gène PIK3CA (PROS) nécessitant un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vijoice doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PROS.

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez les patients adultes est de 250 mg, à prendre une fois par jour. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie, d'aggravation des symptômes liés aux PROS, ou d'apparition d'une toxicité inacceptable, selon l'évaluation du médecin.

Population pédiatrique (de 2 à < 18 ans)

La dose initiale recommandée chez les patients pédiatriques est de 50 mg, à prendre une fois par jour. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie, d'aggravation des symptômes liés aux PROS, ou d'apparition d'une toxicité inacceptable, selon l'évaluation du médecin.

Chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 ans, une augmentation de la dose à 125 mg une fois par jour doit être envisagée pour l'optimisation de la réponse (clinique/radiologique) après 24 semaines de traitement à 50 mg une fois par jour. Lorsqu'un patient pédiatrique atteint l'âge de 18 ans, une augmentation graduelle de la dose jusqu'à 250 mg doit être envisagée. Les augmentations posologiques recommandées par tranche d'âge sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 Recommandations des paliers de dose pour la population pédiatrique (2 à < 18 ans)

Âge du patient (années)	Dose initiale	Augmentation de la dose
2 à < 6	50 mg une fois par jour	Sans objet
6 à < 18	50 mg une fois par jour	125 mg une fois par jour

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle peut être prise immédiatement après la prise de nourriture dans les 9 heures suivant le moment où elle est habituellement prise. Si plus de 9 heures se sont écoulées, la dose de cette journée doit être omise. Le jour suivant, la dose doit être prise à l'heure habituelle.

Vomissements

Si le patient vomit après la prise de la dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ce jour-là, mais reprendre le traitement le lendemain à l'heure habituelle.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables (EI) graves ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose et/ou un arrêt définitif de Vijoice.

Les recommandations de diminution de la posologie de Vijoice en cas d'EI chez les populations adultes et pédiatriques sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Recommandations de diminution de la posologie de Vioice en cas d'EI chez les patients adultes et pédiatriques

Action	Posologie de Vioice avant la réduction de la dose	Posologie réduite de Vioice
Patients adultes		
Première réduction de dose	250 mg une fois par jour	125 mg une fois par jour
Deuxième réduction de dose	125 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
Patients pédiatriques		
Réduction de dose	125 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
	50 mg une fois par jour	Sans objet

Vioice doit être arrêté chez les patients adultes ou pédiatriques qui ne peuvent pas tolérer une dose de 50 mg par jour.

Les tableaux 3 à 6 résument les recommandations en matière d'interruption temporaire, de réduction posologique, ou d'arrêt du traitement par Vioice pour la prise en charge de certains EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant ainsi que la confirmation des valeurs biologiques le cas échéant doivent orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Hyperglycémie

Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager, et elle est recommandée pour les patients pré-diabétiques ou pour ceux présentant une glycémie à jeun (GAJ) > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L, un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans.

Les patients diabétiques doivent toujours consulter un diabétologue ou un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.

Tableau 3 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'hyperglycémie

Valeurs de la GAJ ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Les modifications de dose et la gestion de l'hyperglycémie ne doivent être basées que sur les valeurs (plasma/sang) de la GAJ.	
Grade 1 > LSN* à 160 mg/dL ou > LSN à 8,9 mmol/L	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ² .
Grade 2 > 160 à 250 mg/dL ou > 8,9 à 13,9 mmol/L	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ² . Patients adultes : - Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié^{2,3}, réduire la dose de Vioice d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ. Patients pédiatriques : - Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié^{2,3}, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration au grade ≤ 1, puis reprendre Vioice à 50 mg et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ.

Grade 3 > 250 à 500 mg/dL ou > 13,9 à 27,8 mmol/L	Interrompre Vioice. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral² et envisager des antidiabétiques supplémentaires comme l'insuline³ pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie, en fonction de la situation clinique. Administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager un traitement approprié (par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires). Patients adultes : • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin avec une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, arrêter définitivement le traitement par Vioice. Patients pédiatriques : • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Vioice à 50 mg. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin avec une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée afin de déterminer si le traitement par Vioice doit être repris ou définitivement arrêté. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, arrêter définitivement le traitement par Vioice. • Si l'hyperglycémie récidive à un grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice.
Grade 4 > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L	Interrompre Vioice. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, (administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager tout traitement approprié [par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires]), reconstruire la GAJ dans les 24 heures qui suivent, et en fonction de la situation clinique. • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 500 mg/dL ou $\leq 27,8$ mmol/L, suivre alors les recommandations spécifiques pour le grade 3. • Si la GAJ présente une valeur confirmée > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L, arrêter définitivement le traitement par Vioice.
*LSN : limite supérieure de la normale. ¹ La glycémie à jeun (GAJ) reflète le degré d'hyperglycémie conformément aux CTCAE Version 4.03. CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables). ² Un traitement par antidiabétiques appropriés, tels que la metformine chez les patients ≥ 10 ans ou les inhibiteurs de la SGLT2 et les insulino-sensibilisants (comme les glitazones ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) chez les patients adultes doit être instauré, et les recommandations relatives à la dose et à l'ajustement posologique incluses dans les RCP correspondants doivent être consultées avec les recommandations locales concernant le traitement du diabète. ³ Comme cela a été recommandé dans le programme d'accès compassionnel, l'insuline peut être utilisée pendant 1 à 2 jours jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie induite par l'alpelisib, étant donnée la courte demi-vie de l'alpelisib et du fait que la glycémie devrait se normaliser après l'interruption de Vioice.	

Éruption cutanée

L'administration orale d'antihistaminiques peut être envisagée à titre préventif, au moment de l'initiation du traitement par Vioice. De plus, les antihistaminiques sont recommandés pour la prise en charge des symptômes de l'éruption cutanée.

Un traitement par corticostéroïdes topiques doit être initié aux premiers signes d'éruption cutanée et la prise de corticostéroïdes par voie systémique doit être envisagée pour des éruptions cutanées modérées à sévères. En fonction de la gravité de l'éruption cutanée, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter l'administration de Vioice comme cela est décrit dans le tableau 4. Si le diagnostic est confirmé comme étant une réaction indésirable cutanée sévère (RICS), Vioice doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Tableau 4 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'éruption cutanée

Grade¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques²
Tous grades	Une consultation avec un dermatologue doit toujours être envisagée.
Grade 1 (< 10 % de la SC* présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement par corticoïdes topiques. Envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique par voie orale pour la prise en charge des symptômes. Si l'éruption cutanée ne s'est pas améliorée dans les 28 jours d'un traitement approprié, ajouter une corticothérapie par voie systémique à faible dose.
Grade 2 (10 à 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques ou un traitement antihistaminique par voie orale. Envisager une corticothérapie par voie systémique à faible dose. Si l'éruption cutanée s'améliore à un grade ≤ 1 dans les 10 jours, la corticothérapie par voie systémique peut être arrêtée.
Grade 3 (c'est-à-dire éruption cutanée sévère ne répondant pas au traitement médical) (> 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Arrêter Vioice et instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques/par voie systémique et un traitement antihistaminique oral. Patients adultes : - Après une amélioration de l'éruption cutanée à un grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques : - Après une amélioration de l'éruption cutanée à un grade ≤ 1, soit reprendre le traitement par Vioice à 50 mg tout en poursuivant le traitement antihistaminique oral ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - Arrêter définitivement Vioice si : - Un traitement par antihistaminiques était en cours au moment de l'apparition de l'éruption cutanée et leur dose ne peut pas être augmentée - L'éruption cutanée récidive à un grade ≥ 3

Grade 4 (c'est-à-dire affections cutanées graves bulleuses, avec vésicules ou exfoliantes) (quel que soit le % de SC associée à une surinfection étendue, indiquée à une antibiothérapie intraveineuse ; engageant le pronostic vital)	Arrêter définitivement Vioice.
*SC : surface corporelle. ¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² Les antihistaminiques administrés avant l'apparition de l'éruption cutanée peuvent réduire l'incidence et la sévérité de l'éruption cutanée.	

Diarrhées ou colites

Chez les patients pédiatriques, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement des affections gastro-intestinales doit être envisagée.

Tableau 5 Modifications de posologie et prise en charge des diarrhées ou des colites

Grade ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Grade 1	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique.
Grade 2	Interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice au même palier de dose. Instaurer ou intensifier un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Patients adultes² : - En cas de grade ≥ 2 récurrent, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques² : - En cas de grade ≥ 2 récurrent, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice à 50 mg.
Grade 3	Interrompre la dose de Vioice jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1. Instaurer ou intensifier un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Patients adultes^{2,3} : - Après une amélioration à un grade ≤ 1, reprendre ensuite le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques^{2,3} : - Après l'amélioration au grade ≤ 1, soit reprendre le traitement par Vioice à 50 mg ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - En cas de récurrence de grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice.
Grade 4	Arrêter définitivement Vioice ³ .
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² Pour une colite de grade 2 et 3, envisager un traitement supplémentaire, tel que des corticoïdes. ³ Pour la diarrhée de grade 3 et 4, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations locales, comprenant la surveillance des électrolytes, l'administration de médicaments antiémétiques et anti-diarrhéiques et/ou d'une solution de réhydratation et une supplémentation en électrolytes, en fonction de la situation clinique.	

Tableau 6 Modifications de posologie et prise en charge des autres toxicités (à l'exclusion de l'hyperglycémie, de l'éruption cutanée et des diarrhées ou colites)

Grade ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique ^{2,3,4,5} .
Grade 3	Interrompre la dose de Vioice jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1 . Patients adultes^{2,3} : - Après une amélioration à un grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques^{4,5} : - Après l'amélioration au grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice à 50 mg ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - Si l'EI récidive à un grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice. - Envisager de consulter un médecin qualifié ayant une expertise spécifique dans le domaine de l'EI concerné.
Grade 4	Arrêter définitivement Vioice.
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2 chez les patients adultes, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 . Si une amélioration survient dans un délai ≤ 14 jours, reprendre au même niveau de dose. Si une amélioration survient dans > 14 jours, reprendre Vioice au niveau de dose immédiatement inférieur. ³ En cas de pancréatite de grade 2 et 3 chez des patients adultes, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur. Seule une réduction de dose est autorisée. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Vioice. ⁴ En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2 chez les patients pédiatriques, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 . Si une amélioration survient dans un délai ≤ 14 jours, reprendre au même niveau de dose. Si une amélioration survient dans un délai > 14 jours, reprendre Vioice à 50 mg (chez les patients recevant des doses de 125 mg ou 50 mg). ⁵ En cas de pancréatites de grade 2 et 3 chez les patients pédiatriques, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre Vioice à 50 mg. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Vioice.	

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Une attention particulière doit être portée à cette population car aucune donnée clinique n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude de l'insuffisance hépatique chez des participants adultes présentant une fonction hépatique normale ou altérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (stade Child-Pugh A, B ou C respectivement) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population chez les patients adultes atteints de cancer et les patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) / (CLcr 60 à < 90 mL/min) ou modérée (DFGe 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe ≤ 30 mL/min/1,73 m²), car l'alpelisib n'a pas été administré chez cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vioice chez les enfants âgés de < 2 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Vioice est un traitement par voie orale. Il doit être pris immédiatement après la prise de nourriture, approximativement à la même heure chaque jour (voir rubrique 5.2).

Les comprimés doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être mâchés ou coupés avant d'être avalés) ou administrés sous forme de suspension buvable chez les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés (voir rubrique 6.6).

Ne pas utiliser les comprimés de Vioice cassés, craquelés ou paraissant abîmés au moment de l'ouverture de la plaquette thermoformée.

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler, Vioice peut être administré par sonde gastrique. Les comprimés pelliculés doivent être préparés sous forme de suspension et administrés via une sonde nasogastrique en silicone ou en polyuréthane d'un diamètre de 5 à 12 Fr ou via une sonde gastrique en silicone de diamètre de 12 à 24 Fr (voir rubrique 6.6).

Forme pharmaceutique alternative

Vioice est également disponible en granulés en sachet de 50 mg. Les granulés de Vioice ne doivent être utilisés que pour atteindre la dose de 50 mg ; ne pas utiliser plusieurs sachets ou un sachet partiel de granulés.

Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit de Vioice 50 mg, granulés en sachet.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

Des réactions d'hypersensibilité graves (dont des réactions anaphylactiques, des chocs anaphylactiques et des angioedèmes) se manifestant par des symptômes incluant, mais n'étant pas limités à, une dyspnée, des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, une fièvre ou une tachycardie ont été rapportées chez des patients traités par Vioice (voir rubrique 4.8). Vioice doit être définitivement arrêté et ne doit pas être réadministré chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves. Un traitement approprié doit être rapidement initié.

Réactions indésirables cutanées sévères (RICS)

Des réactions indésirables cutanées sévères (RICS), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythème polymorphe (EP), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), sont survenues chez des patients adultes traités par alpelisib utilisé en cancérologie et pourraient survenir chez des patients traités par Vioice.

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant des antécédents de RICS.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des RICS (par exemple des signes précurseurs tels qu'une fièvre, des symptômes de type grippal, des lésions au niveau des muqueuses ou une éruption cutanée progressive). En cas de présence de symptômes ou de signes de RICS, Vioice doit être interrompu jusqu'à ce que l'étiologie de la réaction cutanée ait été déterminée. Une consultation avec un dermatologue est recommandée.

En cas de confirmation d'une RICS, Vioice doit être arrêté définitivement. Vioice ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une RICS. Si une RICS n'est pas confirmée, il peut être nécessaire de modifier la posologie de Vioice, d'administrer des corticoïdes topiques ou systémiques, ou un traitement antihistaminique oral comme décrit dans le tableau 4 (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des hyperglycémies sévères, dans certains cas associées à un syndrome hyperosmolaire hyperglycémique non cétosique (SHHNC), ont été observées chez des patients traités par Vioice (voir rubrique 4.8). Certains cas d'acidocétoses avec une évolution fatale ont été rapportés avec l'alpelisib utilisé en cancérologie.

Le statut diabétique et prédiabétique avant le début du traitement, un IMC de référence ≥ 30 ainsi qu'un âge de référence ≥ 75 ans se sont avérés être des facteurs de risque d'hyperglycémie chez les patients traités par alpelisib utilisé en cancérologie.

Comme une hyperglycémie peut survenir rapidement après le début du traitement, il est recommandé une auto-surveillance régulière de la glycémie pendant les 4 premières semaines de traitement et particulièrement lors des 2 premières semaines, en fonction de la situation clinique. Un calendrier spécifique pour la surveillance de la GAJ est recommandé dans le tableau 7.

Tous les patients doivent être informés des changements de mode de vie qui peuvent réduire l'hyperglycémie (par exemple des restrictions diététiques et une activité physique).

Tableau 7 Calendrier de surveillance de la GAJ

	Calendrier recommandé pour la surveillance de la GAJ* et des taux d’HbA1c chez tous les patients traités par Vioice	Calendrier recommandé pour la surveillance de la GAJ et des taux d’HbA1c chez les patients diabétiques, pré-diabétiques, avec un IMC ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans traités par Vioice
Lors de l’évaluation, avant initiation du traitement par Vioice	Déterminer la GAJ, l’HbA1c, et optimiser la glycémie des patients (voir tableau 3).	
Après initiation du traitement par Vioice	Surveillance/auto-surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis au moins une fois toutes les 4 semaines, et selon l’indication clinique, conformément aux instructions d’un professionnel de santé ¹ .	Surveillance/auto-surveillance de la GAJ plus fréquemment pendant au moins deux semaines. Par la suite, continuer la surveillance de la GAJ aussi fréquemment que nécessaire pour prendre en charge une hyperglycémie en accord avec les instructions d’un professionnel de santé ¹ .
	L’HbA1c doit être contrôlée tous les 3 mois selon l’indication clinique.	
Si une hyperglycémie se manifeste après initiation du traitement par Vioice	Surveillance régulière de la GAJ en suivant les recommandations locales au moins jusqu’à ce que la GAJ diminue à un taux normal.	
	Pendant le traitement antidiabétique, continuer la surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines, et surveiller la GAJ selon les instructions d’un professionnel de santé spécialisé dans le traitement de l’hyperglycémie.	
*GAJ : glycémie à jeun		
¹ L’ensemble de la surveillance de la glycémie doit être réalisée selon l’appréciation du médecin en fonction de la situation clinique.		

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de l'hyperglycémie (par exemple, soif excessive, mictions plus fréquentes ou volume d'urine plus important qu'habituellement, augmentation de l'appétit avec perte de poids).

La sécurité de Vioice chez les patients atteints de diabète de type 1 et de diabète de type 2 non contrôlé n'a pas été établie. Chez les patients présentant des antécédents de diabète sucré, une intensification du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est à mettre en place.

Selon la sévérité de l'hyperglycémie, une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt de traitement par Vioice pourront être nécessaires, comme décrit dans le tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle aiguë

Des cas de pneumopathie inflammatoire, notamment des cas graves de pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle aiguë, ont été rapportés chez les patients adultes traités par alpelisib utilisé en oncologie et pourraient survenir chez les patients traités par Vioice. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation d'un symptôme respiratoire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires, ou en cas de suspicion de pneumopathie inflammatoire, le traitement par Vioice devra être immédiatement interrompu et un examen de recherche de pneumopathie inflammatoire du patient devra être effectué. Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse devra être envisagé chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une hypoxie, une toux, une dyspnée ou des infiltrats interstitiels visibles sur les examens radiologiques, et pour lesquels les causes infectieuses, néoplasiques ou autres ont été exclues au moyen d'investigations appropriées. Vioice doit être définitivement arrêté chez tous les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie inflammatoire a été confirmé.

Diarrhées ou colites

Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques, telles qu'une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ainsi que des colites ont été rapportés chez des patients adultes lors d'un traitement par alpelisib utilisé en oncologie et pourraient survenir chez les patients traités par Vioice.

La survenue de diarrhée et autres symptômes de colite, tels que des douleurs abdominales et des selles glaireuses ou sanglantes, doit être surveillée chez les patients. Selon la sévérité des diarrhées ou des colites, une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Vioice pourront être nécessaires, comme décrit dans le tableau 5 (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue de diarrhée ou d'autres symptômes de colite pendant le traitement par Vioice, il convient de conseiller aux patients de prendre un traitement antidiarrhéique, d'augmenter les apports en liquide par voie orale et d'informer leur médecin. Les patients atteints de colite pourraient nécessiter un traitement supplémentaire, comme des stéroïdes à action entérique et/ou systémiques.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par alpelisib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par alpelisib. Comme on ne sait actuellement pas si l'alpelisib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Il est recommandé aux patients masculins dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte, d'utiliser des préservatifs durant les relations sexuelles, pendant la durée du traitement par alpelisib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par alpelisib (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Les effets à long terme de Vioice sur la croissance et le développement des patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints de PROS ne sont pas connus.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

In vitro, l'alpelisib est un substrat de la BCRP. La BCRP participe à l'excrétion hépatobiliaire et à la sécrétion intestinale de l'alpelisib, par conséquent une inhibition de la BCRP dans le foie et dans l'intestin au cours de l'élimination peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à l'alpelisib. Par conséquent, des précautions et la surveillance de la toxicité sont recommandées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (par ex. ciclosporine).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Agents réduisant l'acidité

L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2), en association avec une dose orale unique d'alpelisib de 300 mg recommandée en cancérologie, réduit légèrement la biodisponibilité de l'alpelisib et réduit l'exposition globale à l'alpelisib. En présence d'un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC), l'ASC_{inf} a baissé de 21 % en moyenne, et la C_{max} de 36 % avec la ranitidine. En l'absence de nourriture, l'effet a été plus prononcé avec une baisse de 30 % de l'ASC_{inf} et une baisse de 51 % de la C_{max} avec la ranitidine par rapport à une prise à jeun sans administration concomitante de ranitidine. L'analyse PK de la population a montré un effet non-significatif de l'administration concomitante d'agents réduisant l'acidité, incluant les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2) et les anti-acides, sur la pharmacocinétique de l'alpelisib. Par conséquent, l'alpelisib peut être administré concomitamment avec des agents réduisant l'acidité, à condition que l'alpelisib soit pris immédiatement après de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration de 600 mg de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) une fois par jour pendant 7 jours, suivie de l'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg d'alpelisib par voie orale au 8^{ème} jour, a diminué la C_{max} de l'alpelisib de 38 % et l'ASC de 57 % chez les adultes sains (N = 25). L'administration concomitante de 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 15 jours avec 300 mg d'alpelisib une fois par jour à partir du 8^{ème} jour jusqu'au 15^{ème} jour a diminué la C_{max} à l'état d'équilibre de l'alpelisib de 59 % et l'ASC de 74 %.

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 diminue l'ASC de l'alpelisib, pouvant réduire l'efficacité de l'alpelisib. L'administration concomitante d'alpelisib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) doit être évitée et le choix d'un autre traitement concomitant, sans potentiel d'induction du CYP3A4 ou avec un potentiel d'induction minime, doit être envisagé.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'alpelisib

Substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2B6

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'alpelisib avec des substrats du CYP3A4 (par exemple, évérolimus, midazolam), des substrats du CYP2C8 (par exemple le répaglinide), des substrats du CYP2C9 (par exemple, warfarine) ou des substrats du CYP2C19 (par exemple l'oméprazole). Pour les substrats du CYP2B6 (par exemple le bupropion), aucun changement concernant l'exposition n'a été observé lors d'une administration concomitante avec l'alpelisib, cependant les résultats sont à considérer avec prudence du fait des données limitées (voir la rubrique 5.2).

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib avec l'évérolimus, un substrat sensible du CYP3A4, a confirmé qu'il n'y avait pas d'interaction PK cliniquement significative (baisse de l'ASC de 11,2 %) entre l'alpelisib et les substrats du CYP3A4. Aucune modification de l'exposition à l'évérolimus n'a été observée pour des doses d'alpelisib comprises entre 250 et 300 mg.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'un substrat du CYP2C9 (la S-warfarine) avec l'alpelisib a augmenté l'exposition à la S-warfarine d'environ 34 % et 19 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max} respectivement, comparé à l'administration de la S-warfarine seule, ce qui indique que l'alpelisib est un inhibiteur modéré du CYP2C9.

Substances substrats de transporteurs

In vitro, les évaluations ont indiqué que l'alpelisib (et/ou son métabolite BZG791) a le potentiel d'inhiber les activités des transporteurs de médicaments OAT3, de la BCRP intestinale et de P-gp. L'alpelisib doit être utilisé avec précaution en association avec des substrats sensibles à ces transporteurs présentant une marge thérapeutique étroite, car l'alpelisib peut augmenter l'exposition systémique à ces substrats.

Contraceptifs hormonaux

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer une potentielle interaction médicamenteuse entre l'alpelisib et les contraceptifs hormonaux.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez des volontaires adultes en bonne santé et des patients atteints de cancer (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Comme on ne sait actuellement pas si l'alpelisib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode barrière.

Il est recommandé aux patients masculins dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte, d'utiliser des préservatifs durant les relations sexuelles, pendant la durée du traitement par Viojoice et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alpelisib chez la femme enceinte. Cependant, le mécanisme d'action de l'alpelisib suggère un risque de malformation congénitale. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Vijoice ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec alpelisib.

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par Vijoice.

Allaitement

On ne sait pas si l'alpelisib est excrété dans le lait maternel.

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, il est recommandé que les femmes n'allaitent pas pendant la durée du traitement et au moins pendant 1 semaine après la dernière prise de Vijoice.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur les effets de l'alpelisib sur la fertilité. Sur la base d'études de toxicité à doses répétées et de fertilité chez l'animal, l'alpelisib peut altérer la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vijoice a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et vision trouble sont survenus chez des patients adultes traités par alpelisib utilisé en oncologie et pourraient survenir chez des patients traités par Vijoice. Il convient de conseiller aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une fatigue ou une vision trouble au cours du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients adultes inclus dans les études rétrospectives d'examen de dossiers médicaux, les EI les plus fréquents (tous grades confondus) étaient l'hyperglycémie (27,8 %), la diarrhée (27,8 %), les céphalées (22,2 %), la stomatite (16,7 %), l'alopécie (16,7 %), la dermatite (16,7 %), la sécheresse cutanée (16,7 %) et les nausées (11,1 %). Les EI de grade 3-4 étaient la diminution du phosphate sanguin (11,1 %), la déshydratation (5,6 %), l'augmentation de la créatinine sanguine (5,6 %) et l'augmentation du glucose (5,6 %). Les EI graves (tous grades confondus) étaient la déshydratation (5,6 %) et l'hyperglycémie (5,6 %). L'EI d'alopécie (tous grades confondus) a entraîné une réduction de la dose (5,6 %). Les EI ayant entraîné des interruptions de dose (tous grades confondus) étaient les vomissements (5,6 %), les nausées (5,6 %), la sécheresse des muqueuses (5,6 %) et les céphalées (5,6 %).

Chez les patients pédiatriques inclus dans les études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux, les EI les plus fréquents (tous grades confondus) étaient la stomatite (23,1 %) et la diarrhée (12,8 %). Aucun EI de grade 3-4 n'a été rapporté. Les EI graves (tous grades confondus) étaient les vomissements (2,6 %) et la déshydratation (2,6 %). Les EI ayant entraîné des interruptions de la dose (tous grades confondus) étaient les vomissements (2,6 %) et la déshydratation (2,6 %).

Les EI les plus fréquents chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II (tous grades confondus) étaient les douleurs abdominales (33,7 %), les céphalées (30,3 %), la diarrhée (28,1 %) et les vomissements (24,7 %). Les EI de grade 3-4 étaient l'augmentation de la lipase (3,4 %), la diminution de l'appétit (1,1 %) et la diarrhée (1,1 %). Les EI graves (tous grades confondus) étaient la diarrhée (1,1 %), les céphalées (1,1 %) et l'éruption cutanée (1,1 %). Des interruptions de traitement en raison d'un EI sont survenues chez 9,0 % des patients ; les EI les plus fréquents ayant nécessité une interruption de traitement étaient les vomissements (2,2 %), l'éruption cutanée (2,2 %) et la diarrhée (2,2 %). Les EI entraînant un arrêt définitif (tous grades confondus) étaient l'alopécie (2,2 %) et la diminution de l'appétit (1,1 %).

Tableau des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les données d'études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux de 18 patients adultes et 39 patients pédiatriques, qui ont été traités par alpelisib dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel, avec une dose initiale de 250 mg chez les patients adultes et de 50 mg chez les patients pédiatriques. La durée médiane d'exposition était de 42 mois (intervalle : 3,4 à 74,8 mois). La liste des effets indésirables est également basée sur les données d'une étude clinique interventionnelle de phase II menée auprès de 89 patients pédiatriques (dont 82 patients âgés de 6 à < 18 ans et 7 patients âgés de 2 à < 6 ans), traités par alpelisib à une dose initiale de 50 mg, pour une durée médiane d'exposition d'environ 30 mois. Pour chaque classe de système d'organes, les EI sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents. Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque EI est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < $1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$) ; très rare (< $1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 8 EI observés chez les patients ayant reçu Vioice

Effets indésirables	Données regroupées de la période rétrospective d'EPIK-P1 et EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Catégorie de fréquence la plus élevée chez les patients adultes et pédiatriques
	Patients adultes N = 18	Patients pédiatriques N = 39	Patients pédiatriques N = 89	
	Tous grades n (%)	Tous grades n (%)	Tous grades n (%)	
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité [#]	-	-	-	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Très fréquent
Diminution de l'appétit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Très fréquent
Déshydratation	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalées	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Très fréquent
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Très fréquent
Vomissements	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Très fréquent
Stomatite	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Très fréquent
Nausées	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Très fréquent
Douleurs abdominales	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ³	-	-	10 (11,2)	Très fréquent
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Très fréquent
Peau sèche	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Très fréquent
Alopécie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Très fréquent
Acné ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Fréquent
Prurit	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Sécheresse des muqueuses ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Fréquent

Investigations⁷				
Diminution du phosphate sanguin	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Très fréquent
Diminution du calcium sanguin ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Très fréquent
Augmentation de l'hémoglobine glyquée ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Très fréquent
Augmentation du glucose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Très fréquent
Augmentation de la lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Très fréquent
Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 4.03				
¹ Les données d'EPIK-P2 font référence à la période de traitement par alpelisib qui inclut les patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'alpelisib, y compris les patients passés du placebo à l'alpelisib après la période contrôlée contre placebo de 16 semaines. ² Hyperglycémie : incluant hyperglycémie, élévation de l'hémoglobine glyquée et élévation de la glycémie. ³ Éruption cutanée : incluant éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse et éruption papuleuse. Une éruption cutanée a été rapportée chez 13,8 % des patients adultes traités à la dose non recommandée d'alpelisib de 125 mg dans l'étude EPIK-P2. ⁴ Dermatite : incluant dermatite, toxidermie et eczéma. ⁵ Acné : incluant acné et dermatite acnéiforme. ⁶ Sécheresse des muqueuses : incluant sécheresse buccale et sécheresse vulvo-vaginale. ⁷ Les fréquences des termes biologiques reflètent la proportion de patients ayant présenté les pires mesures biologiques après la référence. ⁸ Les valeurs corrigées du calcium ont été utilisées pour ce paramètre. ⁹ Aucune gradation CTCAE disponible. ¹⁰ Une élévation de la lipase a été rapportée chez 23,8 % des patients adultes traités à la dose non recommandée d'alpelisib de 125 mg dans l'étude EPIK-P2. * Quarante patients de l'étude EPIK-P3 ont poursuivi le traitement par alpelisib dans une période prospective. D'autres données de sécurité issues de l'analyse sur 3 ans de la période prospective de l'étude EPIK-P3, avec une durée d'exposition médiane supplémentaire de 39,1 mois (intervalle : 17 à 42 mois), n'ont pas révélé d'autres EI ou anomalies biologiques cliniquement pertinentes. # Effets indésirables rapportés en dehors de la population de sécurité des études EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 considérée. La catégorie de fréquence est estimée à partir de l'étude EPIK-P2 conformément à la guideline 2009 sur les RCP, rubrique 4.8, <i>Effets indésirables issus de notifications spontanées</i> .				

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables gastro-intestinaux

Chez les patients inclus dans les études rétrospectives d'examen de dossiers médicaux ayant présenté au moins un événement de diarrhée (10/57), le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, était de 61,3 semaines (intervalle : 3,3 à 123,1 semaines) et de 12,4 semaines (intervalle : 2,4 à 133,4 semaines) chez les patients adultes et pédiatriques, respectivement. Une diarrhée de grade 2 (grade maximal) a été rapportée chez 2,6 % des patients pédiatriques. Des médicaments antidiarrhéiques ont été utilisés chez 11,1 % des patients adultes pour prendre en charge les symptômes (voir rubrique 4.2).

Chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II ayant présenté au moins un événement de diarrhée (25/89), le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, était de 14,1 semaines (intervalle : 0,1 à 71,1 semaines). Une diarrhée de grade 2 et de grade 3 a été rapportée chez 3,4 % et 1,1 % des patients, respectivement. Le grade maximal était de grade 3. Des médicaments antidiarrhéiques ont été utilisés chez 13,5 % des patients pédiatriques pour prendre en charge les symptômes (voir rubrique 4.2).

Alopécie

Chez les patients adultes inclus dans les études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux ayant présenté au moins un événement d'alopécie (3/18), le délai médian d'apparition de l'alopécie, tous grades confondus, était de 31,6 semaines (intervalle : 13,0 à 34,0 semaines). Chez les patients adultes inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II traités à la posologie d'alpelisib non-recommandée de 125 mg, l'alopécie a été rapportée chez 36,3 % des patients.

Chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II ayant présenté au moins un événement d'alopécie (11/89), le délai médian d'apparition de l'alopécie, tous grades confondus, était de 40,4 semaines (intervalle : 3,6 à 110,6 semaines).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets indésirables associés à un surdosage quand alpelisib était utilisé en cancérologie ont été cohérents avec le profil de sécurité de l'alpelisib et ont inclus une hyperglycémie, des nausées, une asthénie et des éruptions cutanées.

Prise en charge

Des mesures générales symptomatiques et de support doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage, lorsque cela est nécessaire. Il n'existe aucun antidote connu pour Vioice.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine-kinases, inhibiteurs de phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Code ATC : L01EM03

Mécanisme d'action

L'alpelisib est un inhibiteur α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α) de classe I. Des mutations gain de fonction du gène codant la sous-unité catalytique α de PI3K (PIK3CA) entraînent l'activation de la PI3K α et de la signalisation AKT, la transformation cellulaire et la génération de tumeurs dans les modèles *in vitro* et *in vivo*.

Des mutations somatiques activatrices de PIK3CA, entraînant un génotype mosaïque, ont été identifiées comme induisant un spectre d'hypertrophies et de malformations comprenant un large groupe d'affections cliniquement reconnaissables, regroupées sous le terme « PROS ».

Efficacité et sécurité cliniques

EPIK-P1

Vioice a été évalué dans une étude rétrospective d'examen de dossiers médicaux chez 57 patients âgés de 2 ans et plus, atteints de PROS, ayant reçu Vioice dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel. Les patients éligibles présentaient des manifestations cliniques de PROS qui ont été évaluées par le prescripteur comme sévères ou mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant un traitement, et étaient porteurs d'une mutation du gène PIK3CA documentée.

L'étude EPIK-P1 incluait 18 patients adultes chez lesquels la dose recommandée de Vioice était de 250 mg. L'étude incluait également 39 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans), dont 35 ont reçu la dose initiale recommandée de Vioice de 50 mg. Vingt-cinq pour cent (25,6 %) des patients pédiatriques ont eu besoin d'au moins une augmentation de la dose de Vioice au cours de l'étude.

À l'inclusion, les patients avaient un âge médian de 14 ans (intervalle : 2 à 50 ans). 19,3 % des patients étaient âgés de 2 à < 6 ans, 21,1 % étaient âgés de 6 à < 12 ans, 28,1 % étaient âgés de 12 à < 18 ans et 31,6 % étaient âgés de ≥ 18 ans ; 57,9 % étaient de sexe féminin. Parmi les patients inclus, 93,0 % présentaient une hypertrophie congénitale et 7,0 % une hypertrophie infantile précoce. Les patients présentaient des manifestations hétérogènes du PROS, notamment des hypertrophies lipomateuses congénitales associées à des malformations vasculaires, des nævus épidermiques et des syndromes de scoliose/anomalies squelettiques/spinales (CLOVES ; 73,7 %), un syndrome de mégaloencéphalie-malformation capillaire-polymicrogyrie (MCAP ; 14,0 %), un syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS ; 8,8 %), une lipomatose infiltrante faciale (FIL ; 5,3 %), une mégaloencéphalie-malformation capillaire (MCM ; 1,8 %), ainsi que d'autres manifestations (3,5 %). Sept pour cent (7,0 %) des patients présentaient des manifestations concomitantes de CLOVES et de MCAP.

La durée médiane d'exposition à Vioice était de 18,1 mois (intervalle : 3,4 à 49,9 mois) chez tous les patients, de 19,2 mois (intervalle : 8 à 49,9 mois) chez les patients adultes et de 18 mois (intervalle : 3,4 à 41,8 mois) chez les patients pédiatriques. Soixante-dix-neuf pour cent (78,9 %) de tous les patients, 83,3 % des patients adultes et 76,9 % des patients pédiatriques ont reçu Vioice pendant plus de 12 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité pour l'étude était la proportion de patients obtenant une réponse radiologique à la semaine 24 déterminée par une évaluation radiologique centralisée indépendante (ICRR), définie par l'obtention d'une réduction ≥ 20 % par rapport au début de l'étude de la somme du volume mesurable de la lésion cible (1 à 3 lésions), à condition qu'aucune des différentes lésions cibles n'ait présenté d'augmentation ≥ 20 % par rapport à la référence et en l'absence de progression des lésions non cibles et sans nouvelles lésions.

Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de réponse (DR), définie comme le délai entre la première réponse documentée et la date de la première progression documentée de la maladie ou le décès toutes causes confondues.

Les résultats d'efficacité pour les patients adultes, pédiatriques et l'ensemble des patients sont présentés dans le tableau 9. L'analyse principale a été réalisée sur un sous-groupe de la population d'efficacité (N = 37), comprenant 32 patients sans réponse manquante à la semaine 24 (analyse de cas complète).

Tableau 9 Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude EPIK-P1

Paramètres d'efficacité	Patients adultes	Patients pédiatriques	Tous les patients
Analyse principale^{1,2}			
Répondeurs à la semaine 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
IC à 95 %	21,2 ; 86,3	13,2 ; 52,9	21,1 ; 56,3
Durée de la réponse (DR)			
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,8+ ; 29,7+)	NA (0,03+ ; 42,9+)	NA (0,03+ ; 42,9+)
% ≥ 6 mois	40	71	58
% ≥ 12 mois	20	71	50
NA : Non atteint + : observation censurée ¹ Au début de l'étude, 81 % des patients présentaient 1 lésion cible, 16 % présentaient 2 lésions cibles et 3 % présentaient 3 lésions cibles. ² Tel que déterminé par l'ICRR.			

Deux patients pédiatriques ont nécessité une intervention chirurgicale en raison d'une progression clinique de la maladie (non confirmée par radiologie) après la semaine 24. Aucun patient n'a développé de nouvelle lésion pendant le traitement par Vioice au cours de l'étude. À la fin de l'étude, 91,2 % de tous les patients (88,9 % des patients adultes et 92,3 % des patients pédiatriques) continuaient à recevoir Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 est une étude interventionnelle multicentrique de phase II, ouverte (précédée d'une période rétrospective non interventionnelle), menée chez des patients adultes et pédiatriques présentant des complications sévères ou mettant en jeu le pronostic vital du PROS, traités par Vioice dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel, ayant participé à l'étude EPIK-P1 et ayant poursuivi le traitement par alpelisib après la fin de l'étude EPIK-P1. Il s'agissait principalement d'une étude de sécurité qui comprenait certains résultats d'efficacité comme critères d'évaluation secondaires. La durée médiane d'exposition était de 6,7 ans (intervalle : 0,4 à 9,5).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vioice dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du PROS conformément au plan d'investigation pédiatrique (PIP) P/0412/2022, pour l'indication accordée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés d'alpelisib a été étudiée chez des patients âgés de 2 ans et plus atteints de PROS sous un schéma posologique oral compris entre 50 mg et 250 mg par jour en conditions post-prandiales.

Absorption

Après l'administration orale d'alpelisib avec de la nourriture, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était de 3,0 heures. La nourriture affecte l'absorption de l'alpelisib à fortes doses et Vioice doit être pris immédiatement après la nourriture à la même heure environ chaque jour (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Biodisponibilité relative

Il n'a pas été démontré qu'un comprimé pelliculé écrasé, administré sous forme de suspension buvable dans de l'eau, est bioéquivalent à un comprimé pelliculé intact. Cependant, dans une étude comparative sur la biodisponibilité relative à une dose de 300 mg recommandée en oncologie, la suspension écrasée a montré une exposition similaire à celle des comprimés intacts (rapport de C_{max} 1,00 ; rapport d'ASC 0,96), indiquant l'absence de différences cliniquement significatives au niveau de l'exposition.

Les comprimés pelliculés d'alpelisib 50 mg sont bioéquivalents aux granulés d'alpelisib 50 mg à l'état post-prandial après un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC), ce qui indique qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'alpelisib à partir de ces deux formes pharmaceutiques lorsqu'il est administré avec de la nourriture.

Effets des aliments

L'absorption de l'alpelisib est affectée par la présence d'aliments à hautes doses. Chez des volontaires adultes sains après une dose orale unique de 300 mg d'alpelisib recommandée en cancérologie, par rapport à un état de jeûne, un repas riche en graisses et riche en calories (RGRC) a augmenté l'ASC_{inf} de 73 % et la C_{max} de 84 %, tandis qu'un repas PGPC a augmenté l'ASC_{inf} de 77 % et la C_{max} de 145 %. L'augmentation de la solubilité gastro-intestinale par la bile, sécrétée en réponse à la prise d'aliments indépendamment de la teneur en graisses ou en calories du repas, est la cause éventuelle de l'effet de l'alimentation.

Aucun effet de la nourriture cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'alpelisib n'a été observé après une dose orale unique de 50 mg d'alpelisib sous forme de granulés pris avec un repas PGPC par rapport à une administration à jeun (veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit de Vioice 50 mg, granulés en sachet).

Distribution

L'alpelisib se lie modérément aux protéines, avec une fraction libre de 10,8 %, quelle que soit la concentration. L'alpelisib a été distribué de manière équivalente entre les hématies et le plasma, avec un ratio sang/plasma *in vivo* moyen de 1,03. Dans la mesure où l'alpelisib est un substrat des transporteurs d'efflux chez l'homme, il n'est pas attendu un passage de la barrière hémato-méningée. Le volume de distribution de l'alpelisib à l'état d'équilibre après administration orale (V_{ss}/F) a été estimé par modélisation PK de population à environ 136 litres chez une patiente de référence atteinte de PROS (sexe féminin, fonction rénale normale, 61 kg).

Biotransformation

In vitro, des études ont montré que la formation du métabolite d'hydrolyse, BZG791, par hydrolyse chimique et enzymatique des amides constituait la principale voie métabolique, suivie d'une hydroxylation médiée par le CYP3A4. L'hydrolyse de l'alpelisib se produit de manière systémique à la fois par décomposition chimique et hydrolyse enzymatique par l'intermédiaire d'enzymes d'expression ubiquitaire, de haute capacité (estérases, amidases, cholinestérase), non limitées au foie. Les métabolites synthétisés par l'intermédiaire du CYP3A4 et les glucurono-conjugués représentent environ 15 % de la dose, tandis que BZG791 représente environ 40 à 45 % de la dose. Le reste de la dose, qui a été retrouvé sous forme d'alpelisib inchangé dans l'urine et les fèces, a été soit excrété sous forme d'alpelisib soit non absorbé.

Élimination

La demi-vie de l'alpelisib a été estimée par modélisation PK de population à 7,7 heures pour une patiente de référence atteinte de PROS (sexe féminin, fonction rénale normale, 61 kg).

Dans une étude de bilan de masse menée chez l'homme, après une administration orale, l'alpelisib et ses métabolites ont été principalement excrétés dans les fèces (81,0 %) sous forme d'alpelisib, ou métabolisés en BZG791. L'excrétion dans l'urine est mineure (13,5 %), sous forme d'alpelisib inchangé (2 %). Après une dose orale unique d'alpelisib marquée au carbone 14, 94,5 % de la dose radioactive totale administrée avait été récupéré en 8 jours.

Linéarité/non-linéarité

Il a été observé que les propriétés pharmacocinétiques étaient linéaires pour ce qui concerne la dose et le temps dans des conditions de prise de nourriture, entre 30 et 450 mg. Après des doses multiples, l'exposition à l'alpelisib (ASC) à l'état d'équilibre n'a été que légèrement supérieure à celle d'une dose unique, avec une accumulation moyenne de 1,3 à 1,5 avec une administration quotidienne.

Interaction métabolique

Substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2B6

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de doses répétées de 300 mg d'alpelisib avec une dose unique de substrats sensibles du CYP3A4 (midazolam), du CYP2C8 (répaglinide), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP2B6 (bupropion), administrés en cocktail, a montré qu'il n'y avait aucune interaction PK cliniquement significative. Les données concernant le substrat du CYP2B6 (bupropion) doivent être interprétées avec prudence du fait de la petite taille de l'échantillon.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'un substrat du CYP2C9 (S-warfarine) avec des doses répétées de 300 mg d'alpelisib à l'état d'équilibre, a augmenté l'exposition à la S-warfarine d'environ 34 % et 19 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max} respectivement, comparé à l'administration de la S-warfarine seule. Cela indique que l'alpelisib est un inhibiteur modéré du CYP2C9.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec l'évérolimus, substrat sensible du CYP3A4 et substrat de la P-gp chez des patients avec des tumeurs solides avancées, l'ASC a diminué de 11,2 %. Aucun changement cliniquement significatif n'est attendu à la suite de l'interaction médicamenteuse avec les substrats du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

Dans une étude évaluant les interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a confirmé qu'il existe une interaction PK cliniquement significative entre l'alpelisib et les inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Interactions basées sur les transporteurs

D'après les données *in vitro*, l'inhibition du transporteur d'anion organique OAT3 rénal par l'alpelisib (et/ou son métabolite BZG791) ne peut pas être écartée chez les patients à la posologie thérapeutique.

In vitro, l'alpelisib n'a montré qu'une faible inhibition sur les transporteurs d'efflux exprimés de manière ubiquitaire (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), les transporteurs porteurs de solutés à l'entrée du foie (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) et les transporteurs porteurs de solutés dans le rein (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Dans la mesure où les concentrations systémiques à l'état d'équilibre du produit non lié (ou les concentrations à l'entrée du foie) à la dose thérapeutique et à la dose maximale tolérée sont significativement inférieures aux constantes d'inhibition du produit non lié déterminées expérimentalement ou CI₅₀, l'inhibition ne se manifestera pas de manière cliniquement significative. En raison des fortes concentrations d'alpelisib dans la lumière de l'intestin, un effet sur la glycoprotéine P (P-gp) intestinale et sur la BCRP ne peut être totalement exclu.

Populations particulières

Effets de l'âge et du sexe

Des analyses PK de population, s'appuyant sur des données issues de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, ont montré qu'il n'existait aucun effet de l'âge et du sexe sur l'exposition systémique à l'alpelisib, qui nécessiterait un ajustement posologique.

Effets du poids

Les analyses PK de population basées sur des données issues de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS ont montré que le taux de clairance et le volume de distribution de l'alpelisib augmentent avec le poids corporel. Par conséquent, un poids corporel plus faible est associé à une exposition systémique plus haute pour la même posologie, tandis qu'un poids corporel plus élevé est associé à une exposition plus basse pour la même posologie. Sur la base des données disponibles, l'ampleur de cet effet n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et ne justifie pas d'ajustement posologique en fonction du poids corporel chez les patients adultes atteints de PROS.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Les données PK observées à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques atteints de PROS indiquent un effet clair du poids corporel sur l'exposition à l'alpelisib. Chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans traités par 50 mg une fois par jour, l'ASC_{24h} moyenne à l'état d'équilibre a diminué d'environ 7 250 ng·h/ml chez les patients < 30 kg à 2 540 ng·h/ml chez les patients ≥ 60 kg (≈ 65 % de diminution), tandis que la C_{max,ss} moyenne a diminué d'environ 747 ng/ml à 300 ng/ml (≈ 60 % de diminution).

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés

D'après une analyse PK de population chez des patients atteints de cancer et des patients atteints de PROS qui incluait 174 patients atteints de cancer âgés de 65 ans ou plus, d'un âge maximal de 87 ans, aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition systémique à l'alpelisib n'est prévu. Aucune donnée PK n'est disponible pour les patients âgés atteints de PROS.

Origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, incluant 542 patients blancs, 107 patients asiatiques, 12 patients noirs ou afro-américains, 21 patients d'autres origines et 15 patients d'origine ethnique inconnue, indique qu'aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique n'est attendu sur l'exposition systémique à l'alpelisib.

L'analyse PK de population des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS qui incluait 105 patients d'origine ethnique hispanique ou latino, 523 patients d'origine ethnique non hispanique ou latino et 69 patients d'origine ethnique inconnue n'indiquent aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur l'exposition systémique à l'alpelisib.

Insuffisance hépatique

Une étude PK menée chez des participants adultes présentant une fonction hépatique normale ou altérée a indiqué que l'insuffisance hépatique modérée et sévère n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'alpelisib (voir rubrique 4.2). Chez les participants atteints d'insuffisance hépatique sévère, le pic d'exposition à l'alpelisib était comparable à celui observé chez les participants sains (ratio des moyennes géométriques [RMG] = 1,00 pour la C_{max} et l'exposition totale à l'alpelisib était augmentée de 26 % (RMG = 1,26 pour l' ASC_{last} , RMG = 1,25 pour l' ASC_{inf}).

Insuffisance rénale

L'analyse PK de population portant sur des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, incluant 433 patients présentant une fonction rénale normale ($DFGe \geq 90$ mL/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ mL/min), 198 patients présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe$ 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) / ($CLcr$ 60 à < 90 mL/min) et 66 patients présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe$ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²), indique que l'insuffisance rénale légère et modérée n'a pas d'effet sur l'exposition à l'alpelisib nécessitant un ajustement posologique. Aucune donnée PK n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité et toxicité en administration répétée

La majorité des effets observés avec l'alpelisib étaient liés à l'activité pharmacologique de l'alpelisib en tant qu'inhibiteur spécifique de p110 α de la voie de PI3K, comme l'influence sur l'homéostasie du glucose entraînant une hyperglycémie, et le risque d'augmentation de la pression artérielle. La moelle osseuse et le tissu lymphoïde, le pancréas et certains organes reproducteurs des deux sexes ont été les principaux organes cibles des événements indésirables. Dans des études de toxicité à doses répétées de 4 ou 13 semaines menées chez des rats âgés de 8 à 10 semaines, des effets dégénératifs ont été observés dans les incisives et les cartilages de croissance des os. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les études de toxicité à doses répétées de 4 semaines, les niveaux d'exposition étaient de 1,3 et 2,5 fois l'exposition estimée (ASC) chez les patients adultes et pédiatriques à la dose recommandée de 250 et 50 mg/jour, respectivement. Dans les études de toxicité à doses répétées de 13 semaines, les niveaux d'exposition étaient de 0,2 et 0,3 fois l'exposition estimée (ASC) chez les patients adultes et pédiatriques à la dose recommandée de 250 et 50 mg/jour, respectivement. Les effets sur la moelle osseuse, les cartilages de croissance des os, les incisives et le tissu lymphoïde étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Les effets sur le pancréas et les organes reproducteurs ne sont pas complètement réversibles, mais une tendance vers une réversibilité a été démontrée. Dans des études exploratoires chez le rat, il a été mis en évidence des modifications de la peau de type inflammatoire. Dans les études de toxicité à doses répétées, des événements indésirables ont été observés à des doses cliniquement pertinentes basées sur l'ASC.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

In vitro, une inhibition des canaux hERG (IC₅₀ de 9,4 μ M, correspondant à environ 4,2 μ g/mL de médicament libre) a été démontrée à des concentrations environ 21 et 31 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale estimée d'alpelisib libre chez l'Homme, aux doses maximales recommandées d'alpelisib de 250 mg/jour pour l'adulte et de 50 mg/jour pour les enfants âgés de 2 à 5 ans, respectivement. Aucun effet électrophysiologique significatif n'a été constaté chez le chien.

Carcinogénicité et génotoxicité

L'alpelisib ne s'est pas révélé cancérogène dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez le rat lorsqu'il était administré par gavage oral quotidien à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg (ce qui correspond à environ 0,3 fois l'exposition clinique chez les patients à la dose maximale recommandée de 250 mg/jour, sur la base de l'ASC).

Les résultats des études *in vitro* de génotoxicité standard avec l'alpelisib étaient négatifs. L'alpelisib n'était pas génotoxique dans une étude de toxicité par administration répétée chez le rat où une analyse du micronoyau était intégrée, jusqu'à des niveaux d'exposition environ 2,6 à 5,0 fois supérieurs à l'exposition estimée (ASC) chez l'Homme, à la dose d'alpelisib recommandée de 250 mg ou 50 mg/jour, respectivement.

Toxicité sur la reproduction

Des études de développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib au cours de l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité. Chez le rat et le lapin, après exposition prénatale à l'alpelisib, il a été observé une augmentation de l'incidence des pertes pré- et post-implantations, une réduction du poids fœtal et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales (élargissement du ventricule cérébral, diminution de l'ossification osseuse et malformations squelettiques) à des expositions inférieures à l'exposition moyenne attendue chez les patients adultes traités par 250 mg/jour d'alpelisib, indiquant une pertinence clinique potentielle.

Dans des études de toxicité en administration répétée, des événements indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs, tels qu'une atrophie vaginale ou utérine et une variation du cycle œstral chez le rat, des diminutions du poids de la prostate et des testicules chez le rat et le chien, et l'atrophie de la prostate chez le chien à des doses cliniquement significatives sur la base de l'ASC.

Dans des études de fertilité réalisées chez des rats mâles et femelles, des effets similaires ont été observés. Chez les rats femelles, l'augmentation des pertes pré et post-implantation, réduisant le nombre de sites d'implantation et d'embryons vivants, a été observée à des niveaux d'exposition (ASC) environ deux fois supérieurs à ceux de la dose recommandée de 250 mg/jour chez l'adulte. Chez les rats mâles, la fertilité et la performance reproductrice, incluant le nombre de spermatozoïdes et les paramètres de motilité, n'ont pas été affectés à des niveaux d'exposition équivalents à l'exposition estimée (ASC) chez l'Homme à la dose adulte recommandée de 250 mg/jour. Cependant, à des niveaux d'exposition (ASC) égaux ou inférieurs à ceux de la dose pour adulte de 250 mg/jour chez l'Homme, le poids des glandes annexes (vésicules séminales, prostate) était diminué et corrélé microscopiquement à une atrophie et/ou une diminution de la sécrétion prostatique et des vésicules séminales.

Phototoxicité

Un test de phototoxicité *in vitro* effectué sur une lignée cellulaire de fibroblastes de souris Balb/c 3T3 n'a pas identifié de potentiel phototoxique significatif pour l'alpelisib.

Etudes sur les animaux juvéniles

Dans une étude de toxicité juvénile de 9 semaines chez le rat initiée chez des animaux âgés de 7 jours, la DSENO de 6 mg/kg/jour a entraîné des niveaux d'exposition (ASC) plus faibles que chez les patients pédiatriques à la dose recommandée de 50 mg/jour. A la dose de 20 mg/kg/jour (2,2 à 4,2 fois l'exposition estimée [ASC] chez les patients pédiatriques à la dose recommandée de 50 mg/jour), des effets indésirables et non réversibles ont été observés sur les reins, notamment une augmentation minime à modérée du dépôt de matrice extracellulaire vasculaire/périvasculaire dans les petits vaisseaux et une dégénérescence/régénération tubulaire minime à modérée dans la papille et la médulla rénales. Des concentrations d'azote uréique légèrement plus élevées ont été observées à la fin de la période de récupération. Ces effets ne devraient pas être cliniquement pertinents pour les patients âgés de 2 ans et plus, sur la base de comparaisons inter-espèces du développement rénal postnatal.

En outre, une diminution du poids corporel, une réduction de la prise de poids corporel, un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et une réduction de la longueur du fémur ont été observés à la posologie de 20 mg/kg/jour. Aucun résultat histopathologique dans les os (y compris le cartilage de croissance) n'a été rapporté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Mannitol (E421)
Glycolate sodique d'amidon
Hypromellose (E464)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Oxyde de fer, jaune (E172)

Oxyde de fer, rouge (E172), applicable uniquement aux dosages 50 mg et 200 mg

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PCTFE/alu (polychlorure de vinyle/polychlorotrifluoroéthylène/aluminium) insérée dans un étui scellé contenant 14 comprimés pelliculés.

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 28 comprimés pelliculés.

Vijoice 125 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 28 comprimés pelliculés.

Vijoice 50 mg et 200 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 56 comprimés pelliculés (28 de 50 mg et 28 de 200 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation et l'administration de Vijoice en suspension buvable

Pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés, Vijoice peut être préparé sous forme de suspension buvable et pris avec de la nourriture (voir rubrique 4.2) :

- Placer le ou les comprimé(s) de Vijoice dans un verre contenant 50 à 150 mL d'eau et laisser reposer environ 5 minutes avant d'écraser. Préparer la suspension avec de l'eau uniquement.
- Écraser le ou les comprimé(s) avec une cuillère et agiter jusqu'à obtention d'une suspension buvable.
- Administrer la suspension buvable immédiatement après la préparation.
- Après l'administration de la suspension buvable, ajouter environ 20 à 50 mL d'eau dans le même verre. Agiter avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes et administrer tout le contenu du verre. S'il reste des particules, répéter cette étape.
- Jeter la suspension buvable si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes suivant la préparation.

Instructions pour la préparation et l'administration de Vioice par sonde gastrique

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler, Vioice peut être administré par sonde gastrique. Vioice comprimés pelliculés doivent être préparés sous forme de suspension et administrés via une sonde nasogastrique en silicone ou en polyuréthane d'un diamètre de 5 à 12 Fr (longueur maximale de tube évaluée : 160 cm) ou via une sonde gastrique en silicone de diamètre de 12 à 24 Fr (longueur maximale de tube évaluée : 3,5 cm) (voir rubrique 4.2).

Les comprimés de Vioice doivent être préparés sous forme de suspension comme suit :

- Placer le ou les comprimés de Vioice dans un verre contenant 40 mL d'eau et laisser reposer environ 5 minutes avant d'écraser. Préparer la suspension avec de l'eau uniquement.
- Écraser le ou les comprimés avec une cuillère et agiter jusqu'à obtention d'une suspension.
- Immédiatement après la préparation, prélever la suspension du verre dans une seringue et l'administrer par le biais de la sonde gastrique.
- Après l'administration de la suspension par le biais de la sonde gastrique, ajouter environ 40 mL d'eau dans le même verre. Agiter le liquide avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Prélever le contenu du verre dans la même seringue et l'administrer par le biais de la sonde gastrique. S'il reste des particules, répéter cette étape.
- Jeter la suspension si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes suivant la préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 50 mg d'alpelisib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet (granulés).

Mélange fluide de poudre et de granulés, blanc à presque blanc.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vijoice est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus atteints de manifestations sévères ou mettant en jeu le pronostic vital de syndrome hypertrophique lié au gène PIK3CA (PROS) nécessitant un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vijoice doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PROS.

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez les patients adultes est de 250 mg, à prendre une fois par jour. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie, d'aggravation des symptômes liés aux PROS, ou d'apparition d'une toxicité inacceptable, selon l'évaluation du médecin.

Population pédiatrique (de 2 à < 18 ans)

La dose initiale recommandée chez les patients pédiatriques est de 50 mg, à prendre une fois par jour. Le traitement doit être interrompu en cas de progression de la maladie, d'aggravation des symptômes liés aux PROS, ou d'apparition d'une toxicité inacceptable, selon l'évaluation du médecin.

Chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 6 ans, une augmentation de la dose à 125 mg une fois par jour doit être envisagée pour l'optimisation de la réponse (clinique/radiologique) après 24 semaines de traitement à 50 mg une fois par jour. Lorsqu'un patient pédiatrique atteint l'âge de 18 ans, une augmentation graduelle de la dose jusqu'à 250 mg doit être envisagée. Les augmentations posologiques recommandées par tranche d'âge sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 Recommandations des paliers de dose pour la population pédiatrique (2 à < 18 ans)

Âge du patient (années)	Dose initiale	Augmentation de la dose
2 à < 6	50 mg une fois par jour	Sans objet
6 à < 18	50 mg une fois par jour	125 mg une fois par jour

La forme pharmaceutique de 50 mg de granulés en sachet ne doit être utilisée que pour atteindre une dose de 50 mg. Chez les patients adultes, la forme galénique de 50 mg de granulés en sachet ne doit être utilisée qu'en cas de réduction de la dose (voir tableau 2). Plusieurs sachets de granulés de 50 mg ne doivent pas être combinés pour atteindre une dose de 125 mg, 200 mg ou 250 mg.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle peut être prise immédiatement après la prise de nourriture dans les 9 heures suivant le moment où elle est habituellement prise. Si plus de 9 heures se sont écoulées, la dose de cette journée doit être omise. Le jour suivant, la dose doit être prise à l'heure habituelle.

Vomissements

Si le patient vomit après la prise de la dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ce jour-là, mais reprendre le traitement le lendemain à l'heure habituelle.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables (EI) graves ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose et/ou un arrêt définitif de Vioice.

Les recommandations de diminution de la posologie de Vioice en cas d'EI chez les populations adultes et pédiatriques sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Recommandations de diminution de la posologie de Vioice en cas d'EI chez les patients adultes et pédiatriques

Action	Posologie de Vioice avant la réduction de la dose	Posologie réduite de Vioice
Patients adultes		
Première réduction de dose	250 mg une fois par jour	125 mg une fois par jour
Deuxième réduction de dose	125 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
Patients pédiatriques		
Réduction de dose	125 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
	50 mg une fois par jour	Sans objet

Vioice doit être arrêté chez les patients adultes ou pédiatriques qui ne peuvent pas tolérer une dose de 50 mg par jour.

Les tableaux 3 à 6 résument les recommandations en matière d'interruption temporaire, de réduction posologique ou d'arrêt du traitement par Vioice pour la prise en charge de certains EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant ainsi que la confirmation des valeurs biologiques le cas échéant doivent orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Hyperglycémie

Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager, et elle est recommandée pour les patients pré-diabétiques ou pour ceux présentant une glycémie à jeun (GAJ) > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L, un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans.

Les patients diabétiques doivent toujours consulter un diabétologue ou un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.

Tableau 3 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'hyperglycémie

Valeurs de la GAJ ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Les modifications de dose et la gestion de l'hyperglycémie ne doivent être basées que sur les valeurs (plasma/sang) de la GAJ.	
Grade 1 > LSN* à 160 mg/dL ou > LSN à 8,9 mmol/L	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ² .
Grade 2 > 160 à 250 mg/dL ou > 8,9 à 13,9 mmol/L	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral². Patients adultes : • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur $\leq$ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié^{2,3}, réduire la dose de Vioice d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ. Patients pédiatriques : • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur $\leq$ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié^{2,3}, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration au grade $\leq$ 1, puis reprendre Vioice à 50 mg et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ.

Grade 3 > 250 à 500 mg/dL ou > 13,9 à 27,8 mmol/L	Interrompre Vioice. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral² et envisager des antidiabétiques supplémentaires comme l'insuline³ pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie, en fonction de la situation clinique. Administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager un traitement approprié (par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires). Patients adultes : • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin avec une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, arrêter définitivement le traitement par Vioice. Patients pédiatriques : • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Vioice à 50 mg. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin avec une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée afin de déterminer si le traitement par Vioice doit être repris ou définitivement arrêté. • Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, arrêter définitivement le traitement par Vioice. • Si l'hyperglycémie récidive à un grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice.
Grade 4 > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L	Interrompre Vioice. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, (administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager tout traitement approprié [par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires]), reconstruire la GAJ dans les 24 heures qui suivent, et en fonction de la situation clinique. • Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 500 mg/dL ou $\leq 27,8$ mmol/L, suivre alors les recommandations spécifiques pour le grade 3. • Si la GAJ présente une valeur confirmée > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L, arrêter définitivement le traitement par Vioice.
*LSN : limite supérieure de la normale. ¹ La glycémie à jeun (GAJ) reflète le degré d'hyperglycémie conformément aux CTCAE Version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables). ² Un traitement par antidiabétiques appropriés, tels que la metformine chez les patients ≥ 10 ans ou les inhibiteurs de la SGLT2 et les insulino-sensibilisants (comme les glitazones ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) chez les patients adultes doit être instauré, et les recommandations relatives à la dose et à l'ajustement posologique incluses dans les RCP correspondants doivent être consultées avec les recommandations locales concernant le traitement du diabète. ³ Comme cela a été recommandé dans le programme d'accès compassionnel, l'insuline peut être utilisée pendant 1 à 2 jours jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie induite par l'alpelisib, étant donnée la courte demi-vie de l'alpelisib et du fait que la glycémie devrait se normaliser après l'interruption de Vioice.	

Éruption cutanée

L'administration orale d'antihistaminiques peut être envisagée à titre préventif, au moment de l'initiation du traitement par Vioice. De plus, les antihistaminiques sont recommandés pour la prise en charge des symptômes de l'éruption cutanée.

Un traitement par corticostéroïdes topiques doit être initié aux premiers signes d'éruption cutanée et la prise de corticostéroïdes par voie systémique doit être envisagée pour des éruptions cutanées modérées à sévères. En fonction de la gravité de l'éruption cutanée, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter l'administration de Vioice comme cela est décrit dans le tableau 4. Si le diagnostic est confirmé comme étant une réaction indésirable cutanée sévère (RICS), Vioice doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Tableau 4 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'éruption cutanée

Grade¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques²
Tous grades	Une consultation avec un dermatologue doit toujours être envisagée.
Grade 1 (< 10 % de la SC* présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement par corticoïdes topiques. Envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique par voie orale pour la prise en charge des symptômes. Si l'éruption cutanée ne s'est pas améliorée dans les 28 jours d'un traitement approprié, ajouter une corticothérapie par voie systémique à faible dose.
Grade 2 (10 à 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques ou un traitement antihistaminique par voie orale. Envisager une corticothérapie par voie systémique à faible dose. Si l'éruption cutanée s'améliore à un grade ≤ 1 dans les 10 jours, la corticothérapie par voie systémique peut être arrêtée.
Grade 3 (c'est-à-dire éruption cutanée sévère ne répondant pas au traitement médical) (> 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Arrêter Vioice et instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques/par voie systémique et un traitement antihistaminique oral. Patients adultes : - Après une amélioration de l'éruption cutanée à un grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques : - Après une amélioration de l'éruption cutanée à un grade ≤ 1, soit reprendre le traitement par Vioice à 50 mg tout en poursuivant le traitement antihistaminique oral ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - Arrêter définitivement Vioice si : - Un traitement par antihistaminiques était en cours au moment de l'apparition de l'éruption cutanée et leur dose ne peut pas être augmentée - L'éruption cutanée récidive à un grade ≥ 3

Grade 4 (c'est-à-dire affections cutanées graves bulleuses, avec vésicules ou exfoliantes) (quel que soit le % de SC associée à une surinfection étendue, indiquée à une antibiothérapie intraveineuse ; engageant le pronostic vital)	Arrêter définitivement Vioice.
*SC : surface corporelle. ¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² Les antihistaminiques administrés avant l'apparition de l'éruption cutanée peuvent réduire l'incidence et la sévérité de l'éruption cutanée.	

Diarrhées ou colites

Chez les patients pédiatriques, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement des affections gastro-intestinales doit être envisagée.

Tableau 5 Modifications de posologie et prise en charge des diarrhées ou des colites

Grade ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Grade 1	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique.
Grade 2	Interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice au même palier de dose. Instaurer ou intensifier un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Patients adultes² : - En cas de grade ≥ 2 récurrent, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques² : - En cas de grade ≥ 2 récurrent, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1, puis reprendre Vioice à 50 mg.
Grade 3	Interrompre la dose de Vioice jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1. Instaurer ou intensifier un traitement symptomatique approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Patients adultes^{2,3} : - Après une amélioration à un grade ≤ 1, reprendre ensuite le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques^{2,3} : - Après l'amélioration au grade ≤ 1, soit reprendre le traitement par Vioice à 50 mg ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - En cas de récurrence de grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice.
Grade 4	Arrêter définitivement Vioice ³ .
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² Pour une colite de grade 2 et 3, envisager un traitement supplémentaire, tel que des corticoïdes. ³ Pour la diarrhée de grade 3 et 4, les patients doivent être pris en charge selon les recommandations locales, comprenant la surveillance des électrolytes, l'administration de médicaments antiémétiques et anti-diarrhéiques et/ou d'une solution de réhydratation et une supplémentation en électrolytes, en fonction de la situation clinique.	

Tableau 6 Modifications de posologie et prise en charge des autres toxicités (à l'exclusion de l'hyperglycémie, de l'éruption cutanée et des diarrhées ou colites)

Grade ¹	Recommandations pour les patients adultes et pédiatriques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement de la posologie de Vioice n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique ^{2,3,4,5} .
Grade 3	Interrompre la dose de Vioice jusqu'à amélioration à un grade ≤ 1. Patients adultes^{2,3} : - Après une amélioration à un grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice au palier de dose immédiatement inférieur. Patients pédiatriques^{4,5} : - Après l'amélioration au grade ≤ 1, reprendre le traitement par Vioice à 50 mg ou arrêter définitivement le traitement par Vioice. - Si l'EI récidive à un grade ≥ 3, envisager l'arrêt définitif de Vioice. - Envisager de consulter un médecin qualifié ayant une expertise spécifique dans le domaine de l'EI concerné.
Grade 4	Arrêter définitivement Vioice.
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 5.0 ² En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2 chez les patients adultes, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1. Si une amélioration survient dans un délai ≤ 14 jours, reprendre au même niveau de dose. Si une amélioration survient dans > 14 jours, reprendre Vioice au niveau de dose immédiatement inférieur. ³ En cas de pancréatite de grade 2 et 3 chez des patients adultes, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur. Seule une réduction de dose est autorisée. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Vioice. ⁴ En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2 chez les patients pédiatriques, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1. Si une amélioration survient dans un délai ≤ 14 jours, reprendre au même niveau de dose. Si une amélioration survient dans un délai > 14 jours, reprendre Vioice à 50 mg (chez les patients recevant des doses de 125 mg ou 50 mg). ⁵ En cas de pancréatites de grade 2 et 3 chez les patients pédiatriques, interrompre Vioice jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre Vioice à 50 mg. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Vioice.	

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Une attention particulière doit être portée à cette population car aucune donnée clinique n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude de l'insuffisance hépatique chez des participants adultes présentant une fonction hépatique normale ou altérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (stade Child-Pugh A, B ou C respectivement) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique (PK) de population chez les patients adultes atteints de cancer et les patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) / (CLcr 60 à < 90 mL/min) ou modérée (DFGe 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe ≤ 30 mL/min/1,73 m²), car l'alpelisib n'a pas été administré chez cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vioice chez les enfants âgés de < 2 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Vioice est un traitement par voie orale. Il doit être pris immédiatement après la prise de nourriture, approximativement à la même heure chaque jour (voir rubrique 5.2).

Les granulés peuvent être versés directement sur la langue ou mélangés à de l'eau, du lait, du jus de pomme, du yaourt ou de la compote de pommes (purée de pomme) (voir rubrique 6.6).

Chaque sachet est exclusivement à usage unique. Des quantités partielles de granulés d'un sachet ne doivent pas être utilisées pour préparer une dose.

Aucun sachet ne doit être utilisé si le scellé du sachet est brisé.

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler, Vioice peut être administré par sonde gastrique. Les granulés doivent être administrés via une sonde nasogastrique en silicone ou en polyuréthane de diamètre de 8 à 12 Fr ou via une sonde gastrique en silicone de diamètre de 12 à 24 Fr (voir rubrique 6.6).

Les granulés en sachet de Vioice et les comprimés pelliculés de Vioice ne doivent pas être combinés pour atteindre la dose prescrite de 125 mg ou 250 mg. Les patients doivent recevoir des comprimés pelliculés pour atteindre ces doses plus élevées. Veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit de Vioice comprimés pelliculés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

Des réactions d'hypersensibilité graves (dont des réactions anaphylactiques, des chocs anaphylactiques et des angioedèmes) se manifestant par des symptômes incluant, mais n'étant pas limités à, une dyspnée, des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, une fièvre ou une tachycardie ont été rapportées chez des patients traités par Vioice (voir rubrique 4.8). Vioice doit être définitivement arrêté et ne doit pas être réadministré chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves. Un traitement approprié doit être rapidement initié.

Réactions indésirables cutanées sévères (RICS)

Des réactions indésirables cutanées sévères (RICS), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythème polymorphe (EP), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), sont survenues chez des patients adultes traités par alpelisib utilisé en cancérologie et pourraient survenir chez des patients traités par Vioice.

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant des antécédents de RICS.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des RICS (par exemple des signes précurseurs tels qu'une fièvre, des symptômes de type grippal, des lésions au niveau des muqueuses ou une éruption cutanée progressive). En cas de présence de symptômes ou de signes de RICS, Vioice doit être interrompu jusqu'à ce que l'étiologie de la réaction cutanée ait été déterminée. Une consultation avec un dermatologue est recommandée.

En cas de confirmation d'une RICS, Vioice doit être arrêté définitivement. Vioice ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une RICS. Si une RICS n'est pas confirmée, il peut être nécessaire de modifier la posologie de Vioice, d'administrer des corticoïdes topiques ou systémiques, ou un traitement antihistaminique oral comme décrit dans le tableau 4 (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des hyperglycémies sévères, dans certains cas associées à un syndrome hyperosmolaire hyperglycémique non cétosique (SHHNC), ont été observées chez des patients traités par Vioice (voir rubrique 4.8). Certains cas d'acidocétoses avec une évolution fatale ont été rapportés avec l'alpelisib utilisé en cancérologie.

Le statut diabétique et prédiabétique avant le début du traitement, un IMC de référence ≥ 30 ainsi qu'un âge de référence ≥ 75 ans se sont avérés être des facteurs de risque d'hyperglycémie chez les patients traités par alpelisib utilisé en cancérologie.

Comme une hyperglycémie peut survenir rapidement après le début du traitement, il est recommandé une auto-surveillance régulière de la glycémie pendant les 4 premières semaines de traitement et particulièrement lors des 2 premières semaines, en fonction de la situation clinique. Un calendrier spécifique pour la surveillance de la GAJ est recommandé dans le tableau 7.

Tous les patients doivent être informés des changements de mode de vie qui peuvent réduire l'hyperglycémie (par exemple des restrictions diététiques et une activité physique).

Tableau 7 Calendrier de surveillance de la GAJ

	Calendrier recommandé pour la surveillance de la GAJ* et des taux d'HbA1c chez tous les patients traités par Vioice	Calendrier recommandé pour la surveillance de la GAJ et des taux d'HbA1c chez les patients diabétiques, pré-diabétiques, avec un IMC ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans traités par Vioice
Lors de l'évaluation, avant initiation du traitement par Vioice	Déterminer la GAJ, l'HbA1c, et optimiser la glycémie des patients (voir tableau 3).	
Après initiation du traitement par Vioice	Surveillance/auto-surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis au moins une fois toutes les 4 semaines, et selon l'indication clinique, conformément aux instructions d'un professionnel de santé ¹ .	Surveillance/auto-surveillance de la GAJ plus fréquemment pendant au moins deux semaines. Par la suite, continuer la surveillance de la GAJ aussi fréquemment que nécessaire pour prendre en charge une hyperglycémie en accord avec les instructions d'un professionnel de santé ¹ .
	L'HbA1c doit être contrôlée tous les 3 mois selon l'indication clinique.	
Si une hyperglycémie se manifeste après initiation du traitement par Vioice	Surveillance régulière de la GAJ en suivant les recommandations locales au moins jusqu'à ce que la GAJ diminue à un taux normal.	
	Pendant le traitement antidiabétique, continuer la surveillance de la GAJ au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines, et surveiller la GAJ selon les instructions d'un professionnel de santé spécialisé dans le traitement de l'hyperglycémie.	
* GAJ : glycémie à jeun		
¹ L'ensemble de la surveillance de la glycémie doit être réalisée selon l'appréciation du médecin en fonction de la situation clinique.		

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de l'hyperglycémie (par exemple, soif excessive, mictions plus fréquentes ou volume d'urine plus important qu'habituellement, augmentation de l'appétit avec perte de poids).

La sécurité de Vioice chez les patients atteints de diabète de type 1 et de diabète de type 2 non contrôlé n'a pas été établie. Chez les patients présentant des antécédents de diabète sucré, une intensification du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est à mettre en place.

Selon la sévérité de l'hyperglycémie, une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt de traitement par Vioice pourront être nécessaires, comme décrit dans le tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle aiguë

Des cas de pneumopathie inflammatoire, notamment des cas graves de pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle aiguë, ont été rapportés chez les patients adultes traités par alpelisib utilisé en cancérologie et pourraient survenir chez les patients traités par Vioice. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement toute apparition ou aggravation d'un symptôme respiratoire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires, ou en cas de suspicion de pneumopathie inflammatoire, le traitement par Vioice devra être immédiatement interrompu et un examen de recherche de pneumopathie inflammatoire du patient devra être effectué. Un diagnostic de pneumopathie non infectieuse devra être envisagé chez les patients présentant des signes et des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une hypoxie, une toux, une dyspnée ou des infiltrats interstitiels visibles sur les examens radiologiques, et pour lesquels les causes infectieuses, néoplasiques ou autres ont été exclues au moyen d'investigations appropriées. Vioice doit être définitivement arrêté chez tous les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie inflammatoire a été confirmé.

Diarrhées ou colites

Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques, telles qu'une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ainsi que des colites ont été rapportés chez des patients adultes lors d'un traitement par alpelisib utilisé en cancérologie et pourraient survenir chez les patients traités par Vioice.

La survenue de diarrhée et autres symptômes de colite, tels que des douleurs abdominales et des selles glaireuses ou sanglantes, doit être surveillée chez les patients. Selon la sévérité des diarrhées ou des colites, une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Vioice pourront être nécessaires, comme décrit dans le tableau 5 (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue de diarrhée ou d'autres symptômes de colite pendant le traitement par Vioice, il convient de conseiller aux patients de prendre un traitement antidiarrhéique, d'augmenter les apports en liquide par voie orale et d'informer leur médecin. Les patients atteints de colite pourraient nécessiter un traitement supplémentaire, comme des stéroïdes à action entérique et/ou systémiques.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par alpelisib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par alpelisib. Comme on ne sait actuellement pas si l'alpelisib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode barrière (voir rubrique 4.6).

Il est recommandé aux patients masculins dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte, d'utiliser des préservatifs durant les relations sexuelles, pendant la durée du traitement par alpelisib et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par alpelisib (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Les effets à long terme de Vioice sur la croissance et le développement des patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans atteints de PROS ne sont pas connus.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

In vitro, l'alpelisib est un substrat de la BCRP. La BCRP participe à l'excrétion hépatobiliaire et à la sécrétion intestinale de l'alpelisib, par conséquent une inhibition de la BCRP dans le foie et dans l'intestin au cours de l'élimination peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à l'alpelisib. Par conséquent, des précautions et la surveillance de la toxicité sont recommandées en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (par ex. ciclosporine).

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Agents réduisant l'acidité

L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2), en association avec une dose orale unique d'alpelisib de 300 mg recommandée en cancérologie, réduit légèrement la biodisponibilité de l'alpelisib et réduit l'exposition globale à l'alpelisib. En présence d'un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC), l'ASC_{inf} a baissé de 21 % en moyenne, et la C_{max} de 36 % avec la ranitidine. En l'absence de nourriture, l'effet a été plus prononcé avec une baisse de 30 % de l'ASC_{inf} et une baisse de 51 % de la C_{max} avec la ranitidine par rapport à une prise à jeun sans administration concomitante de ranitidine. L'analyse PK de la population a montré un effet non-significatif de l'administration concomitante d'agents réduisant l'acidité, incluant les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (anti-H2) et les anti-acides, sur la pharmacocinétique de l'alpelisib. Par conséquent, l'alpelisib peut être administré concomitamment avec des agents réduisant l'acidité, à condition que l'alpelisib soit pris immédiatement après de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration de 600 mg de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4) une fois par jour pendant 7 jours, suivie de l'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg d'alpelisib par voie orale au 8^{ème} jour, a diminué la C_{max} de l'alpelisib de 38 % et l'ASC de 57 % chez les adultes sains (N = 25). L'administration concomitante de 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 15 jours avec 300 mg d'alpelisib une fois par jour à partir du 8^{ème} jour jusqu'au 15^{ème} jour a diminué la C_{max} à l'état d'équilibre de l'alpelisib de 59 % et l'ASC de 74 %.

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 diminue l'ASC de l'alpelisib, pouvant réduire l'efficacité de l'alpelisib. L'administration concomitante d'alpelisib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) doit être évitée et le choix d'un autre traitement concomitant, sans potentiel d'induction du CYP3A4 ou avec un potentiel d'induction minime, doit être envisagé.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'alpelisib

Substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2B6

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'alpelisib avec des substrats du CYP3A4 (par exemple, évérolimus, midazolam), des substrats du CYP2C8 (par exemple le répaglinide), des substrats du CYP2C9 (par exemple, warfarine) ou des substrats du CYP2C19 (par exemple l'oméprazole). Pour les substrats du CYP2B6 (par exemple le bupropion), aucun changement concernant l'exposition n'a été observé lors d'une administration concomitante avec l'alpelisib, cependant les résultats sont à considérer avec prudence du fait des données limitées (voir la rubrique 5.2).

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib avec l'évérolimus, un substrat sensible du CYP3A4, a confirmé qu'il n'y avait pas d'interaction PK cliniquement significative (baisse de l'ASC de 11,2 %) entre l'alpelisib et les substrats du CYP3A4. Aucune modification de l'exposition à l'évérolimus n'a été observée pour des doses d'alpelisib comprises entre 250 et 300 mg.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'un substrat du CYP2C9 (la S-warfarine) avec l'alpelisib a augmenté l'exposition à la S-warfarine d'environ 34 % et 19 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max} respectivement, comparé à l'administration de la S-warfarine seule, ce qui indique que l'alpelisib est un inhibiteur modéré du CYP2C9.

Substances substrats de transporteurs

In vitro, les évaluations ont indiqué que l'alpelisib (et/ou son métabolite BZG791) a le potentiel d'inhiber les activités des transporteurs de médicaments OAT3, de la BCRP intestinale et de P-gp. L'alpelisib doit être utilisé avec précaution en association avec des substrats sensibles à ces transporteurs présentant une marge thérapeutique étroite, car l'alpelisib peut augmenter l'exposition systémique à ces substrats.

Contraceptifs hormonaux

Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer une potentielle interaction médicamenteuse entre l'alpelisib et les contraceptifs hormonaux.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez des volontaires adultes en bonne santé et des patients atteints de cancer (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Comme on ne sait actuellement pas si l'alpelisib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent également utiliser une méthode barrière.

Il est recommandé aux patients masculins dont la partenaire sexuelle est enceinte, potentiellement enceinte ou susceptible de tomber enceinte, d'utiliser des préservatifs durant les relations sexuelles, pendant la durée du traitement par Viojoice et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alpelisib chez la femme enceinte. Cependant, le mécanisme d'action de l'alpelisib suggère un risque de malformation congénitale. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Vijoice ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec alpelisib.

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par Vijoice.

Allaitement

On ne sait pas si l'alpelisib est excrété dans le lait maternel.

En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, il est recommandé que les femmes n'allaitent pas pendant la durée du traitement et au moins pendant 1 semaine après la dernière prise de Vijoice.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur les effets de l'alpelisib sur la fertilité. Sur la base d'études de toxicité à doses répétées et de fertilité chez l'animal, l'alpelisib peut altérer la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vijoice a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue et vision trouble sont survenus chez des patients adultes traités par alpelisib utilisé en oncologie et pourraient survenir chez des patients traités par Vijoice. Il convient de conseiller aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une fatigue ou une vision trouble au cours du traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients adultes inclus dans les études rétrospectives d'examen de dossiers médicaux, les EI les plus fréquents (tous grades confondus) étaient l'hyperglycémie (27,8 %), la diarrhée (27,8 %), les céphalées (22,2 %), la stomatite (16,7 %), l'alopécie (16,7 %), la dermatite (16,7 %), la sécheresse cutanée (16,7 %) et les nausées (11,1 %). Les EI de grade 3-4 étaient la diminution du phosphate sanguin (11,1 %), la déshydratation (5,6 %), l'augmentation de la créatinine sanguine (5,6 %) et l'augmentation du glucose (5,6 %). Les EI graves (tous grades confondus) étaient la déshydratation (5,6 %) et l'hyperglycémie (5,6 %). L'EI d'alopécie (tous grades confondus) a entraîné une réduction de la dose (5,6 %). Les EI ayant entraîné des interruptions de dose (tous grades confondus) étaient les vomissements (5,6 %), les nausées (5,6 %), la sécheresse des muqueuses (5,6 %) et les céphalées (5,6 %).

Chez les patients pédiatriques inclus dans les études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux, les EI les plus fréquents (tous grades confondus) étaient la stomatite (23,1 %) et la diarrhée (12,8 %). Aucun EI de grade 3-4 n'a été rapporté. Les EI graves (tous grades confondus) étaient les vomissements (2,6 %) et la déshydratation (2,6 %). Les EI ayant entraîné des interruptions de la dose (tous grades confondus) étaient les vomissements (2,6 %) et la déshydratation (2,6 %).

Les EI les plus fréquents chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II (tous grades confondus) étaient les douleurs abdominales (33,7 %), les céphalées (30,3 %), la diarrhée (28,1 %) et les vomissements (24,7 %). Les EI de grade 3-4 étaient l'augmentation de la lipase (3,4 %), la diminution de l'appétit (1,1 %) et la diarrhée (1,1 %). Les EI graves (tous grades confondus) étaient la diarrhée (1,1 %), les céphalées (1,1 %) et l'éruption cutanée (1,1 %). Des interruptions de traitement en raison d'un EI sont survenues chez 9,0 % des patients ; les EI les plus fréquents ayant nécessité une interruption de traitement étaient les vomissements (2,2 %), l'éruption cutanée (2,2 %) et la diarrhée (2,2 %). Les EI entraînant un arrêt définitif (tous grades confondus) étaient l'alopécie (2,2 %) et la diminution de l'appétit (1,1 %).

Tableau des effets indésirables

La liste des effets indésirables est basée sur les données d'études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux de 18 patients adultes et 39 patients pédiatriques, qui ont été traités par alpelisib dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel, avec une dose initiale de 250 mg chez les patients adultes et de 50 mg chez les patients pédiatriques. La durée médiane d'exposition était de 42 mois (intervalle : 3,4 à 74,8 mois). La liste des effets indésirables est également basée sur les données d'une étude clinique interventionnelle de phase II menée auprès de 89 patients pédiatriques (dont 82 patients âgés de 6 à < 18 ans et 7 patients âgés de 2 à < 6 ans), traités par alpelisib à une dose initiale de 50 mg, pour une durée médiane d'exposition d'environ 30 mois. Pour chaque classe de système d'organes, les EI sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents. Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque EI est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 8 EI observés chez les patients ayant reçu Vioice

Effets indésirables	Données regroupées de la période rétrospective d'EPIK-P1 et EPIK-P3*		EPIK-P2 ¹	Catégorie de fréquence la plus élevée chez les patients adultes et pédiatriques
	Patients adultes N = 18	Patients pédiatriques N = 39	Patients pédiatriques N = 89	
	Tous grades n (%)	Tous grades n (%)	Tous grades n (%)	
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité [#]	-	-	-	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie ²	5 (27,8)	3 (7,7)	6 (6,7)	Très fréquent
Diminution de l'appétit	1 (5,6)	0	10 (11,2)	Très fréquent
Déshydratation	1 (5,6)	1 (2,6)	-	Fréquent
Affections du système nerveux				
Céphalées	4 (22,2)	0	27 (30,3)	Très fréquent
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	5 (27,8)	5 (12,8)	25 (28,1)	Très fréquent
Vomissements	1 (5,6)	1 (2,6)	22 (24,7)	Très fréquent
Stomatite	3 (16,7)	9 (23,1)	17 (19,1)	Très fréquent
Nausées	2 (11,1)	1 (2,6)	15 (16,9)	Très fréquent
Douleurs abdominales	1 (5,6)	0	30 (33,7)	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ³	-	-	10 (11,2)	Très fréquent
Dermatite ⁴	3 (16,7)	1 (2,6)	12 (13,5)	Très fréquent
Peau sèche	3 (16,7)	2 (5,1)	3 (3,4)	Très fréquent
Alopécie	3 (16,7)	0	11 (12,4)	Très fréquent
Acné ⁵	1 (5,6)	0	4 (4,5)	Fréquent
Prurit	0	1 (2,6)	2 (2,2)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Sécheresse des muqueuses ⁶	1 (5,6)	1 (2,6)	2 (2,2)	Fréquent

Investigations⁷				
Diminution du phosphate sanguin	11 (61,1)	27 (69,2)	2 (2,2)	Très fréquent
Diminution du calcium sanguin ^{8,9}	12 (66,7)	25 (64,1)	17 (19,1)	Très fréquent
Augmentation de la créatinine sanguine	2 (11,1)	19 (48,7)	22 (24,7)	Très fréquent
Augmentation de l'hémoglobine glyquée ⁹	12 (66,7)	11 (28,2)	5 (5,6)	Très fréquent
Augmentation du glucose	4 (22,3)	8 (20,5)	27 (30,3)	Très fréquent
Augmentation de la lipase ¹⁰	-	-	22 (24,7)	Très fréquent
Attribution du grade selon la classification CTCAE Version 4.03				
¹ Les données d'EPIK-P2 font référence à la période de traitement par alpelisib qui inclut les patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'alpelisib, y compris les patients passés du placebo à l'alpelisib après la période contrôlée contre placebo de 16 semaines. ² Hyperglycémie : incluant hyperglycémie, élévation de l'hémoglobine glyquée et élévation de la glycémie. ³ Éruption cutanée : incluant éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse et éruption papuleuse. Une éruption cutanée a été rapportée chez 13,8 % des patients adultes traités à la dose non recommandée d'alpelisib de 125 mg dans l'étude EPIK-P2. ⁴ Dermatite : incluant dermatite, toxidermie et eczéma. ⁵ Acné : incluant acné et dermatite acnéiforme. ⁶ Sécheresse des muqueuses : incluant sécheresse buccale et sécheresse vulvo-vaginale. ⁷ Les fréquences des termes biologiques reflètent la proportion de patients ayant présenté les pires mesures biologiques après la référence. ⁸ Les valeurs corrigées du calcium ont été utilisées pour ce paramètre. ⁹ Aucune gradation CTCAE disponible. ¹⁰ Une élévation de la lipase a été rapportée chez 23,8 % des patients adultes traités à la dose non recommandée d'alpelisib de 125 mg dans l'étude EPIK-P2. * Quarante patients de l'étude EPIK-P3 ont poursuivi le traitement par alpelisib dans une période prospective. D'autres données de sécurité issues de l'analyse sur 3 ans de la période prospective de l'étude EPIK-P3, avec une durée d'exposition médiane supplémentaire de 39,1 mois (intervalle : 17 à 42 mois), n'ont pas révélé d'autres EI ou anomalies biologiques cliniquement pertinentes. # Effets indésirables rapportés en dehors de la population de sécurité des études EPIK-P1/EPIK-P2/EPIK-P3 considérée. La catégorie de fréquence est estimée à partir de l'étude EPIK-P2 conformément à la guideline 2009 sur les RCP, rubrique 4.8, <i>Effets indésirables issus de notifications spontanées</i> .				

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables gastro-intestinaux

Chez les patients inclus dans les études rétrospectives d'examen de dossiers médicaux ayant présenté au moins un événement de diarrhée (10/57), le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, était de 61,3 semaines (intervalle : 3,3 à 123,1 semaines) et de 12,4 semaines (intervalle : 2,4 à 133,4 semaines) chez les patients adultes et pédiatriques, respectivement. Une diarrhée de grade 2 (grade maximal) a été rapportée chez 2,6 % des patients pédiatriques. Des médicaments antidiarrhéiques ont été utilisés chez 11,1 % des patients adultes pour prendre en charge les symptômes (voir rubrique 4.2).

Chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II ayant présenté au moins un événement de diarrhée (25/89), le délai médian d'apparition de la diarrhée, tous grades confondus, était de 14,1 semaines (intervalle : 0,1 à 71,1 semaines). Une diarrhée de grade 2 et de grade 3 a été rapportée chez 3,4 % et 1,1 % des patients, respectivement. Le grade maximal était de grade 3. Des médicaments antidiarrhéiques ont été utilisés chez 13,5 % des patients pédiatriques pour prendre en charge les symptômes (voir rubrique 4.2).

Alopécie

Chez les patients adultes inclus dans les études rétrospectives d'examen des dossiers médicaux ayant présenté au moins un événement d'alopécie (3/18), le délai médian d'apparition de l'alopécie, tous grades confondus, était de 31,6 semaines (intervalle : 13,0 à 34,0 semaines). Chez les patients adultes inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II traités à la posologie d'alpelisib non-recommandée de 125 mg, l'alopécie a été rapportée chez 36,3 % des patients.

Chez les patients pédiatriques inclus dans l'étude clinique interventionnelle de phase II ayant présenté au moins un événement d'alopécie (11/89), le délai médian d'apparition de l'alopécie, tous grades confondus, était de 40,4 semaines (intervalle : 3,6 à 110,6 semaines).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets indésirables associés à un surdosage quand alpelisib était utilisé en cancérologie ont été cohérents avec le profil de sécurité de l'alpelisib et ont inclus une hyperglycémie, des nausées, une asthénie et des éruptions cutanées.

Prise en charge

Des mesures générales symptomatiques et de support doivent être instaurées dans tous les cas de surdosage, lorsque cela est nécessaire. Il n'existe aucun antidote connu pour Vioice.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine-kinases, inhibiteurs de phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Code ATC : L01EM03

Mécanisme d'action

L'alpelisib est un inhibiteur α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α) de classe I. Des mutations gain de fonction du gène codant la sous-unité catalytique α de PI3K (PIK3CA) entraînent l'activation de la PI3K α et de la signalisation AKT, la transformation cellulaire et la génération de tumeurs dans les modèles *in vitro* et *in vivo*.

Des mutations somatiques activatrices de PIK3CA, entraînant un génotype mosaïque, ont été identifiées comme induisant un spectre d'hypertrophies et de malformations comprenant un large groupe d'affections cliniquement reconnaissables, regroupées sous le terme « PROS ».

Efficacité et sécurité cliniques

EPIK-P1

Vioice a été évalué dans une étude rétrospective d'examen de dossiers médicaux chez 57 patients âgés de 2 ans et plus, atteints de PROS, ayant reçu Vioice dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel. Les patients éligibles présentaient des manifestations cliniques de PROS qui ont été évaluées par le prescripteur comme sévères ou mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant un traitement, et étaient porteurs d'une mutation du gène PIK3CA documentée.

L'étude EPIK-P1 incluait 18 patients adultes chez lesquels la dose recommandée de Vioice était de 250 mg. L'étude incluait également 39 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans), dont 35 ont reçu la dose initiale recommandée de Vioice de 50 mg. Vingt-cinq pour cent (25,6 %) des patients pédiatriques ont eu besoin d'au moins une augmentation de la dose de Vioice au cours de l'étude.

À l'inclusion, les patients avaient un âge médian de 14 ans (intervalle : 2 à 50 ans). 19,3 % des patients étaient âgés de 2 à < 6 ans, 21,1 % étaient âgés de 6 à < 12 ans, 28,1 % étaient âgés de 12 à < 18 ans et 31,6 % étaient âgés de ≥ 18 ans ; 57,9 % étaient de sexe féminin. Parmi les patients inclus, 93,0 % présentaient une hypertrophie congénitale et 7,0 % une hypertrophie infantile précoce. Les patients présentaient des manifestations hétérogènes du PROS, notamment des hypertrophies lipomateuses congénitales associées à des malformations vasculaires, des nævus épidermiques, et des syndromes de scoliose/anomalies squelettiques/spinales (CLOVES ; 73,7 %), un syndrome de mégaloencéphalie-malformation capillaire-polymicrogyrie (MCAP ; 14,0 %), un syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS ; 8,8 %), une lipomatose infiltrante faciale (FIL ; 5,3 %), une mégaloencéphalie-malformation capillaire (MCM ; 1,8 %), ainsi que d'autres manifestations (3,5 %). Sept pour cent (7,0 %) des patients présentaient des manifestations concomitantes de CLOVES et de MCAP.

La durée médiane d'exposition à Vioice était de 18,1 mois (intervalle : 3,4 à 49,9 mois) chez tous les patients, de 19,2 mois (intervalle : 8 à 49,9 mois) chez les patients adultes et de 18 mois (intervalle : 3,4 à 41,8 mois) chez les patients pédiatriques. Soixante-dix-neuf pour cent (78,9 %) de tous les patients, 83,3 % des patients adultes et 76,9 % des patients pédiatriques ont reçu Vioice pendant plus de 12 mois.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité pour l'étude était la proportion de patients obtenant une réponse radiologique à la semaine 24, déterminée par une évaluation radiologique centralisée indépendante (ICRR), définie par l'obtention d'une réduction ≥ 20 % par rapport au début de l'étude de la somme du volume mesurable de la lésion cible (1 à 3 lésions), à condition qu'aucune des différentes lésions cibles n'ait présenté d'augmentation ≥ 20 % par rapport à la référence et en l'absence de progression des lésions non cibles et sans nouvelles lésions.

Les autres critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient la durée de réponse (DR), définie comme le délai entre la première réponse documentée et la date de la première progression documentée de la maladie ou le décès toutes causes confondues.

Les résultats d'efficacité pour les patients adultes, pédiatriques et l'ensemble des patients sont présentés dans le tableau 9. L'analyse principale a été réalisée sur un sous-groupe de la population d'efficacité (N = 37), comprenant 32 patients sans réponse manquante à la semaine 24 (analyse de cas complète).

Tableau 9 Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude EPIK-P1

Paramètres d'efficacité	Patients adultes	Patients pédiatriques	Tous les patients
Analyse principale^{1, 2}			
Répondeurs à la semaine 24, % (n/N)	55,6 (5/9)	30,4 (7/23)	37,5 (12/32)
IC à 95 %	21,2 ; 86,3	13,2 ; 52,9	21,1 ; 56,3
Durée de la réponse (DR)			
Médiane en mois (intervalle)	NA (2,8+ ; 29,7+)	NA (0,03+ ; 42,9+)	NA (0,03+ ; 42,9+)
% ≥ 6 mois	40	71	58
% ≥ 12 mois	20	71	50
NA : Non atteint + : observation censurée ¹ Au début de l'étude, 81 % des patients présentaient 1 lésion cible, 16 % présentaient 2 lésions cibles et 3 % présentaient 3 lésions cibles. ² Tel que déterminé par l'ICRR.			

Deux patients pédiatriques ont nécessité une intervention chirurgicale en raison d'une progression clinique de la maladie (non confirmée par radiologie) après la semaine 24. Aucun patient n'a développé de nouvelle lésion pendant le traitement par Vioice au cours de l'étude. À la fin de l'étude, 91,2 % de tous les patients (88,9 % des patients adultes et 92,3 % des patients pédiatriques) continuaient à recevoir Vioice.

EPIK-P3

EPIK-P3 est une étude interventionnelle multicentrique de phase II ouverte (précédée d'une période rétrospective non interventionnelle), menée chez des patients adultes et pédiatriques présentant des complications sévères ou mettant en jeu le pronostic vital du PROS, traités par Vioice dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel, ayant participé à l'étude EPIK-P1 et ayant poursuivi le traitement par alpelisib après la fin de l'étude EPIK-P1. Il s'agissait principalement d'une étude de sécurité qui comprenait certains résultats d'efficacité comme critères d'évaluation secondaires. La durée médiane d'exposition était de 6,7 ans (intervalle : 0,4 à 9,5).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vioice dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du PROS conformément au plan d'investigation pédiatrique (PIP) P/0412/2022, pour l'indication accordée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés d'alpelisib a été étudiée chez des patients âgés de 2 ans et plus atteints de PROS sous un schéma posologique oral compris entre 50 mg et 250 mg par jour en conditions post-prandiales.

Absorption

Après l'administration orale d'alpelisib avec de la nourriture, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était de 3,0 heures. La nourriture affecte l'absorption de l'alpelisib à fortes doses et Vioice doit être pris immédiatement après la nourriture à la même heure environ chaque jour (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Biodisponibilité relative

Il n'a pas été démontré qu'un comprimé pelliculé écrasé, administré sous forme de suspension buvable dans de l'eau, est bioéquivalent à un comprimé pelliculé intact. Cependant, dans une étude comparative sur la biodisponibilité relative à une dose de 300 mg recommandée en oncologie, la suspension écrasée a montré une exposition similaire à celle des comprimés intacts (rapport de C_{max} 1,00 ; rapport d'ASC 0,96), indiquant l'absence de différences cliniquement significatives au niveau de l'exposition.

Les granulés d'alpelisib 50 mg sont bioéquivalents aux comprimés pelliculés d'alpelisib 50 mg à l'état post-prandial après un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC), ce qui indique qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'alpelisib à partir de ces deux formes pharmaceutiques lorsqu'il est administré avec de la nourriture.

Effets des aliments

L'absorption de l'alpelisib est affectée par la présence d'aliments à hautes doses. Chez des volontaires adultes sains après une dose orale unique de 300 mg d'alpelisib recommandée en cancérologie, par rapport à un état de jeûne, un repas riche en graisses et riche en calories (RGRC) a augmenté l'ASC_{inf} de 73 % et la C_{max} de 84 %, tandis qu'un repas PGPC a augmenté l'ASC_{inf} de 77 % et la C_{max} de 145 %. L'augmentation de la solubilité gastro-intestinale par la bile, sécrétée en réponse à la prise d'aliments indépendamment de la teneur en graisses ou en calories du repas, est la cause éventuelle de l'effet de l'alimentation.

Aucun effet de la nourriture cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'alpelisib n'a été observé après une dose orale unique de 50 mg d'alpelisib sous forme de granulés pris avec un repas PGPC par rapport à une administration à jeun.

Distribution

L'alpelisib se lie modérément aux protéines, avec une fraction libre de 10,8 %, quelle que soit la concentration. L'alpelisib a été distribué de manière équivalente entre les hématies et le plasma, avec un ratio sang/plasma *in vivo* moyen de 1,03. Dans la mesure où l'alpelisib est un substrat des transporteurs d'efflux chez l'homme, il n'est pas attendu un passage de la barrière hémato-méningée. Le volume de distribution de l'alpelisib à l'état d'équilibre après administration orale (V_{ss}/F) a été estimé par modélisation PK de population à environ 136 litres chez une patiente de référence atteinte de PROS (sexe féminin, fonction rénale normale, 61 kg).

Biotransformation

In vitro, des études ont montré que la formation du métabolite d'hydrolyse, BZG791, par hydrolyse chimique et enzymatique des amides constituait la principale voie métabolique, suivie d'une hydroxylation médiée par le CYP3A4. L'hydrolyse de l'alpelisib se produit de manière systémique à la fois par décomposition chimique et hydrolyse enzymatique par l'intermédiaire d'enzymes d'expression ubiquitaire, de haute capacité (estérases, amidases, cholinestérase), non limitées au foie. Les métabolites synthétisés par l'intermédiaire du CYP3A4 et les glucurono-conjugués représentent environ 15 % de la dose, tandis que BZG791 représente environ 40 à 45 % de la dose. Le reste de la dose, qui a été retrouvé sous forme d'alpelisib inchangé dans l'urine et les fèces, a été soit excrété sous forme d'alpelisib soit non absorbé.

Élimination

La demi-vie de l'alpelisib a été estimée par modélisation PK de population à 7,7 heures pour une patiente de référence atteinte de PROS (sexe féminin, fonction rénale normale, 61 kg).

Dans une étude de bilan de masse menée chez l'homme, après une administration orale, l'alpelisib et ses métabolites ont été principalement excrétés dans les fèces (81,0 %) sous forme d'alpelisib, ou métabolisés en BZG791. L'excrétion dans l'urine est mineure (13,5 %), sous forme d'alpelisib inchangé (2 %). Après une dose orale unique d'alpelisib marquée au carbone 14, 94,5 % de la dose radioactive totale administrée avait été récupéré en 8 jours.

Linéarité/non-linéarité

Il a été observé que les propriétés pharmacocinétiques étaient linéaires pour ce qui concerne la dose et le temps dans des conditions de prise de nourriture, entre 30 et 450 mg. Après des doses multiples, l'exposition à l'alpelisib (ASC) à l'état d'équilibre n'a été que légèrement supérieure à celle d'une dose unique, avec une accumulation moyenne de 1,3 à 1,5 avec une administration quotidienne.

Interaction métabolique

Substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2B6

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, l'administration concomitante de doses répétées de 300 mg d'alpelisib avec une dose unique de substrats sensibles du CYP3A4 (midazolam), du CYP2C8 (répaglinide), du CYP2C9 (warfarine), du CYP2C19 (oméprazole) et du CYP2B6 (bupropion), administrés en cocktail, a montré qu'il n'y avait aucune interaction PK cliniquement significative. Les données concernant le substrat du CYP2B6 (bupropion) doivent être interprétées avec prudence du fait de la petite taille de l'échantillon.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'un substrat du CYP2C9 (S-warfarine) avec des doses répétées de 300 mg d'alpelisib à l'état d'équilibre, a augmenté l'exposition à la S-warfarine d'environ 34 % et 19 % pour l'ASC_{inf} et la C_{max} respectivement, comparé à l'administration de la S-warfarine seule. Cela indique que l'alpelisib est un inhibiteur modéré du CYP2C9.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec l'évérolimus, substrat sensible du CYP3A4 et substrat de la P-gp chez des patients avec des tumeurs solides avancées, l'ASC a diminué de 11,2 %. Aucun changement cliniquement significatif n'est attendu à la suite de l'interaction médicamenteuse avec les substrats du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

Dans une étude évaluant les interactions médicamenteuses, l'administration concomitante d'alpelisib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a confirmé qu'il existe une interaction PK cliniquement significative entre l'alpelisib et les inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Interactions basées sur les transporteurs

D'après les données *in vitro*, l'inhibition du transporteur d'anion organique OAT3 rénal par l'alpelisib (et/ou son métabolite BZG791) ne peut pas être écartée chez les patients à la posologie thérapeutique.

In vitro, l'alpelisib n'a montré qu'une faible inhibition sur les transporteurs d'efflux exprimés de manière ubiquitaire (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), les transporteurs porteurs de solutés à l'entrée du foie (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) et les transporteurs porteurs de solutés dans le rein (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Dans la mesure où les concentrations systémiques à l'état d'équilibre du produit non lié (ou les concentrations à l'entrée du foie) à la dose thérapeutique et à la dose maximale tolérée sont significativement inférieures aux constantes d'inhibition du produit non lié déterminées expérimentalement ou CI₅₀, l'inhibition ne se manifestera pas de manière cliniquement significative. En raison des fortes concentrations d'alpelisib dans la lumière de l'intestin, un effet sur la glycoprotéine P (P-gp) intestinale et sur la BCRP ne peut être totalement exclu.

Populations particulières

Effets de l'âge et du sexe

Des analyses PK de population, s'appuyant sur des données issues de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, ont montré qu'il n'existait aucun effet de l'âge et du sexe sur l'exposition systémique à l'alpelisib, qui nécessiterait un ajustement posologique.

Effets du poids

Les analyses PK de population basées sur des données issues de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS ont montré que le taux de clairance et le volume de distribution de l'alpelisib augmentent avec le poids corporel. Par conséquent, un poids corporel plus faible est associé à une exposition systémique plus haute pour la même posologie, tandis qu'un poids corporel plus élevé est associé à une exposition plus basse pour la même posologie. Sur la base des données disponibles, l'ampleur de cet effet n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et ne justifie pas d'ajustement posologique en fonction du poids corporel chez les patients adultes atteints de PROS.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

Les données PK observées à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques atteints de PROS indiquent un effet clair du poids corporel sur l'exposition à l'alpelisib. Chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans traités par 50 mg une fois par jour, l'ASC_{24h} moyenne à l'état d'équilibre a diminué d'environ 7 250 ng·h/ml chez les patients < 30 kg à 2 540 ng·h/ml chez les patients ≥ 60 kg (≈65 % de diminution), tandis que la C_{max,ss} moyenne a diminué d'environ 747 ng/ml à 300 ng/ml (≈60 % de diminution).

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Patients âgés

D'après une analyse PK de population chez des patients atteints de cancer et des patients atteints de PROS qui incluait 174 patients atteints de cancer âgés de 65 ans ou plus, d'un âge maximal de 87 ans, aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition systémique à l'alpelisib n'est prévu. Aucune donnée PK n'est disponible pour les patients âgés atteints de PROS.

Origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, incluant 542 patients blancs, 107 patients asiatiques, 12 patients noirs ou afro-américains, 21 patients d'autres origines et 15 patients d'origine ethnique inconnue, indique qu'aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique n'est attendu sur l'exposition systémique à l'alpelisib.

L'analyse PK de population des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS qui incluait 105 patients d'origine ethnique hispanique ou latino, 523 patients d'origine ethnique non hispanique ou latino et 69 patients d'origine ethnique inconnue n'indiquent aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur l'exposition systémique à l'alpelisib.

Insuffisance hépatique

Une étude PK menée chez des participants adultes présentant une fonction hépatique normale ou altérée a indiqué que l'insuffisance hépatique modérée et sévère n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'alpelisib (voir rubrique 4.2). Chez les participants atteints d'insuffisance hépatique sévère, le pic d'exposition à l'alpelisib était comparable à celui observé chez les participants sains (ratio des moyennes géométriques [RMG] = 1,00 pour la C_{max} et l'exposition totale à l'alpelisib était augmentée de 26 % (RMG = 1,26 pour l' ASC_{last} , RMG = 1,25 pour l' ASC_{inf}).

Insuffisance rénale

L'analyse PK de population portant sur des données de patients adultes atteints de cancer et de patients adultes et pédiatriques atteints de PROS, incluant 433 patients présentant une fonction rénale normale ($DFGe \geq 90$ mL/min/1,73 m²) / ($CLcr \geq 90$ mL/min), 198 patients présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe$ 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) / ($CLcr$ 60 à < 90 mL/min) et 66 patients présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe$ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²), indique que l'insuffisance rénale légère et modérée n'a pas d'effet sur l'exposition à l'alpelisib nécessitant un ajustement posologique. Aucune donnée PK n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité et toxicité en administration répétée

La majorité des effets observés avec l'alpelisib étaient liés à l'activité pharmacologique de l'alpelisib en tant qu'inhibiteur spécifique de p110 α de la voie de PI3K, comme l'influence sur l'homéostasie du glucose entraînant une hyperglycémie, et le risque d'augmentation de la pression artérielle. La moelle osseuse et le tissu lymphoïde, le pancréas et certains organes reproducteurs des deux sexes ont été les principaux organes cibles des événements indésirables. Dans des études de toxicité à doses répétées de 4 ou 13 semaines menées chez des rats âgés de 8 à 10 semaines, des effets dégénératifs ont été observés dans les incisives et les cartilages de croissance des os. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les études de toxicité à doses répétées de 4 semaines, les niveaux d'exposition étaient de 1,3 et 2,5 fois l'exposition estimée (ASC) chez les patients adultes et pédiatriques à la dose recommandée de 250 et 50 mg/jour, respectivement. Dans les études de toxicité à doses répétées de 13 semaines, les niveaux d'exposition étaient de 0,2 et 0,3 fois l'exposition estimée (ASC) chez les patients adultes et pédiatriques à la dose recommandée de 250 et 50 mg/jour, respectivement. Les effets sur la moelle osseuse, les cartilages de croissance des os, les incisives et le tissu lymphoïde étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Les effets sur le pancréas et les organes reproducteurs ne sont pas complètement réversibles, mais une tendance vers une réversibilité a été démontrée. Dans des études exploratoires chez le rat, il a été mis en évidence des modifications de la peau de type inflammatoire. Dans les études de toxicité à doses répétées, des événements indésirables ont été observés à des doses cliniquement pertinentes basées sur l'ASC.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

In vitro, une inhibition des canaux hERG (IC₅₀ de 9,4 μ M, correspondant à environ 4,2 μ g/mL de médicament libre) a été démontrée à des concentrations environ 21 et 31 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale estimée d'alpelisib libre chez l'Homme, aux doses maximales recommandées d'alpelisib de 250 mg/jour pour l'adulte et de 50 mg/jour pour les enfants âgés de 2 à 5 ans, respectivement. Aucun effet électrophysiologique significatif n'a été constaté chez le chien.

Carcinogénicité et génotoxicité

L'alpelisib ne s'est pas révélé cancérogène dans une étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez le rat lorsqu'il était administré par gavage oral quotidien à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg (ce qui correspond à environ 0,3 fois l'exposition clinique chez les patients à la dose maximale recommandée de 250 mg/jour, sur la base de l'ASC).

Les résultats des études *in vitro* de génotoxicité standard avec l'alpelisib étaient négatifs. L'alpelisib n'était pas génotoxique dans une étude de toxicité par administration répétée chez le rat où une analyse du micronoyau était intégrée, jusqu'à des niveaux d'exposition environ 2,6 à 5,0 fois supérieurs à l'exposition estimée (ASC) chez l'Homme, à la dose d'alpelisib recommandée de 250 mg ou 50 mg/jour, respectivement.

Toxicité sur la reproduction

Des études de développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib au cours de l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité. Chez le rat et le lapin, après exposition prénatale à l'alpelisib, il a été observé une augmentation de l'incidence des pertes pré- et post-implantations, une réduction du poids fœtal et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales (élargissement du ventricule cérébral, diminution de l'ossification osseuse et malformations squelettiques) à des expositions inférieures à l'exposition moyenne attendue chez les patients adultes traités par 250 mg/jour d'alpelisib, indiquant une pertinence clinique potentielle.

Dans des études de toxicité en administration répétée, des événements indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs, tels qu'une atrophie vaginale ou utérine et une variation du cycle œstral chez le rat, des diminutions du poids de la prostate et des testicules chez le rat et le chien, et l'atrophie de la prostate chez le chien à des doses cliniquement significatives sur la base de l'ASC.

Dans des études de fertilité réalisées chez des rats mâles et femelles, des effets similaires ont été observés. Chez les rats femelles, l'augmentation des pertes pré et post-implantation, réduisant le nombre de sites d'implantation et d'embryons vivants, a été observée à des niveaux d'exposition (ASC) environ deux fois supérieurs à ceux de la dose recommandée de 250 mg/jour chez l'adulte. Chez les rats mâles, la fertilité et la performance reproductrice, incluant le nombre de spermatozoïdes et les paramètres de motilité, n'ont pas été affectés à des niveaux d'exposition équivalents à l'exposition estimée (ASC) chez l'Homme à la dose adulte recommandée de 250 mg/jour. Cependant, à des niveaux d'exposition (ASC) égaux ou inférieurs à ceux de la dose pour adulte de 250 mg/jour chez l'Homme, le poids des glandes annexes (vésicules séminales, prostate) était diminué et corrélé microscopiquement à une atrophie et/ou une diminution de la sécrétion prostatique et des vésicules séminales.

Phototoxicité

Un test de phototoxicité *in vitro* effectué sur une lignée cellulaire de fibroblastes de souris Balb/c 3T3 n'a pas identifié de potentiel phototoxique significatif pour l'alpelisib.

Etudes sur des animaux juvéniles

Dans une étude de toxicité juvénile de 9 semaines chez le rat initiée chez des animaux âgés de 7 jours, la DSENO de 6 mg/kg/jour a entraîné des niveaux d'exposition (ASC) plus faibles que chez les patients pédiatriques à la dose recommandée de 50 mg/jour. A la dose de 20 mg/kg/jour (2,2 à 4,2 fois l'exposition estimée [ASC] chez les patients pédiatriques à la dose recommandée de 50 mg/jour), des effets indésirables et non réversibles ont été observés sur les reins, notamment une augmentation minime à modérée du dépôt de matrice extracellulaire vasculaire/périvasculaire dans les petits vaisseaux et une dégénérescence/régénération tubulaire minime à modérée dans la papille et la médulla rénales. Des concentrations d'azote uréique légèrement plus élevées ont été observées à la fin de la période de récupération. Ces effets ne devraient pas être cliniquement pertinents pour les patients âgés de 2 ans et plus, sur la base de comparaisons inter-espèces du développement rénal postnatal.

En outre, une diminution du poids corporel, une réduction de la prise de poids corporel, un retard de la maturation sexuelle chez les mâles et une réduction de la longueur du fémur ont été observés à la posologie de 20 mg/kg/jour. Aucun résultat histopathologique dans les os (y compris le cartilage de croissance) n'a été rapporté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460)
Mannitol (E421)
Glycolate sodique d'amidon
Hypromellose (E464)
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en PET/alu/PE (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène).

Boîtes de 28 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation et l'administration des granulés par voie orale

Pour les patients auxquels une dose quotidienne de 50 mg est prescrite, les granulés de Vijoice doivent être administrés de l'une des manières suivantes :

- Verser le contenu d'un sachet directement sur la langue et avaler avec environ 50 à 150 mL d'eau. Si nécessaire, rincer la bouche avec de l'eau supplémentaire et l'avalier pour s'assurer qu'il ne reste aucune particule dans la bouche.
- Verser le contenu d'un sachet dans un verre. Ajouter 5 à 15 mL d'une boisson (eau, lait ou jus de pomme uniquement) ou d'aliment mou (compote de pomme ou yaourt uniquement) et administrer immédiatement le mélange. Rincer le verre avec environ 10 à 40 mL de la même boisson ou du même aliment mou. Administrer immédiatement le mélange et s'assurer que la totalité de la dose est administrée. S'il reste des particules, répéter l'opération jusqu'à ce que la dose complète soit administrée.
- Jeter le mélange s'il n'a pas été administré dans les 2 heures suivant la préparation.

Instructions pour la préparation et l'administration des granulés par sonde gastrique

Pour les patients qui ne sont pas capables d'avalier, Vijoice peut être administré par sonde gastrique. Les granulés de Vijoice doivent être administrés via une sonde nasogastrique en silicone ou en polyuréthane de diamètre de 8 à 12 Fr (longueur maximale de tube évaluée : 160 cm) ou via une sonde gastrique en silicone de diamètre de 12 à 24 Fr (longueur maximale de tube évaluée : 3,5 cm) (voir rubrique 4.2).

Les granulés de Vijoice doivent être préparés et administrés de la manière suivante :

- Verser le contenu d'un sachet dans un verre. Ajouter 20 mL d'eau et remuer avec une cuillère jusqu'à obtenir un mélange. Préparer le mélange avec de l'eau uniquement.
- Immédiatement après la préparation, prélever le mélange du verre dans une seringue et l'administrer par le biais de la sonde gastrique.
- Après l'administration des granulés par le biais de la sonde gastrique, ajouter 20 mL d'eau dans le même verre. Agiter le liquide avec la même cuillère pour remettre en suspension les particules restantes. Prélever le contenu du verre dans la même seringue et l'administrer par le biais de la sonde gastrique. S'il reste des particules, répéter cette étape.
- Jeter le mélange si elle n'est pas administrée dans les 60 minutes suivant la préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n°726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'alpelisib dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de syndrome hypertrophique lié au gène PIK3CA (PROS), le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats finaux de l'étude mono-bras de phase II CBYL719F12202 (EPIK-P4).	31 décembre 2032

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés
alpelisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés
Traitement pour 28 jours à **50 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/001 28 comprimés pelliculés de 50 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE CONDITIONNEMENTS CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg comprimés
alpelisib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Prendre un comprimé correspondant au jour indiqué immédiatement après de la nourriture.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 125 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vijoice 125 mg comprimés pelliculés
alpelisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés
Traitement pour 28 jours à **125 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/002 28 comprimés pelliculés de 125 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vijoice 125 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE CONDITIONNEMENTS CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 125 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 125 mg comprimés
alpelisib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Prendre un comprimé correspondant au jour indiqué immédiatement après de la nourriture.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG ET 200 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vijoice 50 mg comprimés pelliculés
Vijoice 200 mg comprimés pelliculés
alpelisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg ou 200 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés de 50 mg
28 comprimés de 200 mg
Traitement pour 28 jours à **250 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/003 28 comprimés pelliculés de 50 mg + 28 comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vijoice 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE DE CONDITIONNEMENTS CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG et 200 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg comprimés
Vijoice 200 mg comprimés
alpelisib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Prendre les deux comprimés de la rangée colorée correspondant au jour indiqué immédiatement après de la nourriture.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT 50 MG DE GRANULÉS EN SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vijoice 50 mg granulés en sachet
alpelisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 50 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

28 sachets
Traitement pour 28 jours à **50 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2042/004 28 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vijoice 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vijoice 50 mg granulés
alpelisib
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vioice 50 mg comprimés pelliculés
Vioice 125 mg comprimés pelliculés
Vioice 200 mg comprimés pelliculés
alpelisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vioice et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vioice
3. Comment prendre Vioice
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Vioice
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vioice et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vioice

Vioice contient de l'alpelisib, une substance active appartenant à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

A quoi sert Vioice

Vioice est utilisé pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans atteints d'un syndrome hypertrophique lié à PIK3CA (PROS) sévère ou mettant en jeu le pronostic vital. Les PROS comprennent un large éventail de maladies rares qui entraînent une hypertrophie incontrôlable de parties du corps due à certaines modifications (mutations) d'un gène appelé PIK3CA.

Ce gène conduit à la production d'une protéine qui ordonne aux cellules de l'organisme de se développer et de se multiplier. Les modifications du gène entraînent un fonctionnement irrégulier de cette protéine et, par conséquent, favorisent la croissance et la multiplication des cellules de manière anormale.

Comment fonctionne Vioice

Vioice agit en bloquant les effets d'enzymes (protéines) appelées phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). Ces enzymes aident les cellules anormales à se développer et à se multiplier. En bloquant leur action, Vioice peut réduire la croissance et la propagation incontrôlables des cellules anormales et aider à réduire les hypertrophies et les signes et les symptômes de la maladie chez les patients.

Si vous avez des questions sur la façon dont agit Vioice ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vioice

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Vérifiez avec votre médecin si vous avez des doutes.

Ne prenez jamais Vioice

- si vous êtes allergique à l'alpelisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vioice.

Si l'une des situations suivantes vous concerne avant de prendre Vioice, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique grave, y compris
 - un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ, une réaction très sévère avec des symptômes grippaux et des éruptions cutanées douloureuses affectant la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux) ;
 - un érythème polymorphe (EP, une réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles) ;
 - une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, une réaction cutanée associée à une fièvre, un gonflement du visage, un gonflement des ganglions lymphatiques et des lésions au niveau des reins ou du foie), ou
 - une nécrolyse épidermique toxique (NET, une réaction cutanée sévère avec une rougeur de la peau ; les symptômes possibles comprennent une peau rouge, la formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle, de la fièvre, une éruption cutanée).
- si vous avez ou avez eu des taux élevés de sucre dans le sang ou du diabète (ou des signes d'augmentation des taux de sucre, notamment la sensation d'avoir très soif et une bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, une fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec perte de poids).

Si l'une des situations suivantes vous concerne pendant le traitement par Vioice, prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien :

- Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possibles d'une réaction allergique grave).
- Apparition ou aggravation de problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse ou d'une pneumonie).
- Sensation d'avoir très soif et de bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude, fatigue, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, confusion, nausées, vomissements, odeur fruitée de l'haleine, difficultés à respirer et peau sèche ou rouge, qui peuvent être les signes d'un taux de sucre élevé dans votre sang (hyperglycémie) et de ses complications.

- Éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, pouvant être parfois accompagnées de fièvre (signes possibles d'une des affections cutanées suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe (EP), réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)).
- Diarrhées sévères, douleurs abdominales sévères ou présence de mucus ou de sang dans les selles, pouvant être les signes d'une inflammation de votre côlon (colite).

Votre médecin pourra avoir besoin de traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose de traitement ou arrêter définitivement votre traitement par Vijoice (voir "Quelle quantité de Vijoice prendre" dans la rubrique 3).

Assurez-vous que votre taux de sucre dans le sang est contrôlé régulièrement avant de commencer le traitement, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par Vijoice.

- Votre médecin vous conseillera comment, quand et où faire les contrôles sanguins avant de débuter le traitement et régulièrement pendant le traitement par Vijoice pour suivre vos taux de sucre sanguin. En fonction des résultats, votre médecin pourrait vous prescrire un médicament pour diminuer les taux de sucre dans votre sang, temporairement interrompre ou réduire la dose de Vijoice, ou arrêter définitivement le traitement.
- Le traitement par Vijoice ne peut débuter que si vos taux de sucre sanguin sont appropriés, car Vijoice peut augmenter le taux de sucre sanguin (hyperglycémie), ce qui pourrait être grave et nécessiter un traitement.
- Si vous avez certaines affections avant de débuter le traitement par Vijoice, comme des taux élevés de sucre dans le sang, du diabète, de l'obésité, ou si vous avez plus de 75 ans, votre glycémie devra être surveillée plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par Vijoice. Par la suite, des contrôles sanguins seront nécessaires au moins une fois par mois, selon vos taux de sucre sanguin.

Enfants et adolescents

Vijoice ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Les effets à long terme de Vijoice sur la croissance et le développement des enfants à partir de 2 ans et des adolescents ne sont pas connus.

Autres médicaments et Vijoice

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend en particulier :

- la ciclosporine, un médicament utilisé pour agir sur votre système immunitaire
- la rifampicine, un médicament pour traiter la tuberculose et d'autres infections graves
- la carbamazépine et la phénytoïne, des médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie et les convulsions
- le millepertuis (également appelé *Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et d'autres maladies

Demandez à votre médecin ou votre pharmacien si vous ne savez pas si votre médicament fait partie de la liste mentionnée ci-dessus.

Grossesse

Vijoice ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes ou pouvant être enceintes. Vijoice peut être nocif pour la santé de l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, votre médecin vérifiera avec vous si vous êtes enceinte et pourra effectuer un test de grossesse si nécessaire avant de commencer le traitement par Vijoice.

Allaitement

On ne sait pas si Vijoice passe dans le lait maternel. C'est pourquoi vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose.

Conseils en matière de contraception pour les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de Vioice. On ne sait pas si Vioice réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux, vous devez aussi utiliser une méthode barrière. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes appropriées. Si vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Vioice, prévenez immédiatement votre médecin.

Conseils en matière de contraception pour les hommes

Pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement, les patients doivent utiliser un préservatif pour les rapports sexuels avec les partenaires féminines qui pourraient tomber enceintes. Si la partenaire d'un patient pense être tombée enceinte pendant cette période, elle doit en informer immédiatement un médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Vioice peut provoquer une fatigue ou une vision trouble. Vous devez par conséquent faire preuve de prudence lorsque vous conduisez ou utilisez des machines pendant votre traitement par Vioice.

Vioice contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Vioice

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Quelle quantité de Vioice prendre

La dose initiale habituelle de Vioice pour les adultes est de 250 mg une fois par jour. La dose initiale habituelle de Vioice pour les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) est de 50 mg une fois par jour. Votre médecin décidera quelle est la bonne dose pour vous.

En fonction de la dose prescrite, le nombre de comprimés à prendre est le suivant :

- dose de 50 mg : un comprimé de 50 mg
- dose de 125 mg : un comprimé de 125 mg
- dose de 250 mg : un comprimé de 200 mg et un comprimé de 50 mg

En fonction de la manière dont votre organisme répondra au traitement par Vioice, votre médecin pourra éventuellement ajuster votre dose de Vioice (voir rubrique 2). Il est très important de suivre les instructions de votre médecin. Si vous présentez certains effets secondaires, votre médecin peut vous demander de prendre une dose plus faible, d'interrompre le traitement pendant un certain temps, ou de l'arrêter définitivement.

Quand prendre Vioice

Les comprimés de Vioice sont fournis dans des conditionnements contenant des plaquettes. Chaque plaquette présente le(s) comprimé(s) à prendre chaque jour de la semaine. Suivez les instructions sur la plaquette.

Prenez Vioice une fois par jour, immédiatement après de la nourriture. Prendre Vioice à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.

Comment prendre Vioice

Les comprimés de Vioice doivent être avalés entiers, ils ne doivent pas être mâchés ou coupés avant d'être avalés. Vous ne devez pas avaler un comprimé qui est cassé, craquelé ou endommagé de quelque autre façon car vous pourriez ne pas prendre la dose entière. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés, vous pouvez prendre Vioice sous forme de suspension (c'est-à-dire mélangé avec de l'eau) comme suit :

- Placez le(s) comprimé(s) de Vioice dans un verre contenant 50 à 150 mL d'eau et laissez reposer environ 5 minutes avant d'écraser. **Utilisez uniquement de l'eau.**
- Écrasez le(s) comprimé(s) avec une cuillère et remuez pour le(s) dissoudre. La suspension sera trouble et vous pourriez voir des morceaux de comprimés.
- **Avalez la suspension immédiatement.**
- Ajoutez environ 20 à 50 mL d'eau dans le même verre et mélangez avec la même cuillère. Ensuite, avalez tout le contenu du verre pour vous assurer de consommer la totalité de la dose. Répétez cette étape si nécessaire.
- Jetez toute suspension de Vioice non consommée dans les 60 minutes suivant sa préparation.

Administration de Vioice par sonde gastrique

Les patients qui ne peuvent pas avaler Vioice sous forme de comprimés ou de suspension peuvent recevoir Vioice par le biais de certaines sondes gastriques. Le type de sonde sera déterminé par le médecin. Les comprimés doivent être préparés sous forme de suspension (c'est-à-dire mélangés avec de l'eau) comme suit :

- Placez le(s) comprimé(s) de Vioice dans un verre contenant 40 mL d'eau et laissez reposer environ 5 minutes avant d'écraser. **Utilisez uniquement de l'eau.**
- Écrasez le(s) comprimé(s) avec une cuillère et remuez pour le(s) dissoudre. La suspension sera trouble et vous pourriez voir des morceaux de comprimés.
- Prélevez le mélange du verre dans une seringue et administrez-le immédiatement par la sonde gastrique.
- Ajoutez environ 40 mL d'eau dans le même verre et mélangez avec la même cuillère. Prélevez ensuite la totalité du contenu du verre dans la même seringue et administrez-le par la sonde gastrique. Répétez cette étape s'il reste des morceaux de comprimés dans la seringue ou dans le verre.
- Jetez toute suspension de Vioice non administrée dans les 60 minutes suivant sa préparation.

Combien de temps prendre Vioice

Prenez Vioice aussi longtemps que votre médecin vous l'indiquera.

C'est un traitement à long terme, qui peut durer des mois ou des années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement a l'effet désiré.

Si vous avez des questions concernant la durée de traitement par Vioice, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Vioice que vous n'auriez dû

Les personnes ayant pris trop de comprimés de Vioice ont eu des effets qui sont des effets indésirables connus de l'alpelisib, incluant des taux sanguins de sucre élevés, des nausées, une fatigue et une éruption cutanée. Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, ou si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital pour obtenir des conseils. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Vioice

Si vous oubliez de prendre une dose de Vioice, vous pouvez encore la prendre immédiatement après de la nourriture dans un délai de 9 heures après le moment où vous auriez dû la prendre. Si vous vous rappelez la dose oubliée plus de 9 heures après le moment où vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose manquée ce jour-là. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez après une dose de Vioice

Si vous vomissez après avoir pris le(s) comprimé(s) de Vioice, ne prenez plus de comprimés jusqu'à votre prochaine dose prévue.

Si vous arrêtez de prendre Vioice

Arrêter votre traitement par Vioice peut entraîner une aggravation de votre état de santé. Vous ne devez pas arrêter de prendre Vioice sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Vioice, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Si vous avez un effet indésirable grave, **arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.**

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Taux élevé de sucre dans le sang, également appelé hyperglycémie. Les symptômes possibles comprennent : sensation de soif importante, fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus importantes que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Réactions allergiques graves. Les signes possibles comprennent : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, baisse de tension, rougissement de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables que vous pouvez observer sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Diarrhée
- Vomissements
- Plaies dans la bouche ou ulcérations avec inflammation des gencives (stomatite)
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Eruption cutanée
- Inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- Peau sèche
- Perte de cheveux et raréfaction des cheveux (alopécie)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Déshydratation
- Acné
- Démangeaisons (prurit)
- Sécheresse des muqueuses

Pendant le traitement par Vijoice, les résultats des analyses sanguines peuvent être anormaux, comme indiqué ci-dessous :

Très fréquent :

- Faible taux de phosphore ou de calcium dans le sang (diminution du phosphore, diminution du calcium)
- Taux élevé de créatinine ou de sucre dans le sang (augmentation de la créatinine, augmentation du glucose)
- Taux élevé d'hémoglobine glyquée dans le sang (un marqueur du taux de sucre dans le sang au cours des 8 à 12 dernières semaines)
- Taux sanguins élevés de l'enzyme lipase (augmentation de la lipase)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vijoice

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement a été endommagé ou s'il y a des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vijoice

- La substance active de Vijoice est l'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Vijoice 50 mg contient 50 mg d'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Vijoice 125 mg contient 125 mg d'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Vijoice 200 mg contient 200 mg d'alpelisib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), mannitol (E421), glycolate sodique d'amidon (voir rubrique 2 « Vijoice contient du sodium »), hypromellose (E464), stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : Hypromellose (E464), oxyde de fer rouge (applicable uniquement aux dosages de 50 mg et 200 mg) et jaune (E172), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b).

Comment se présente Vijoice et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Vijoice 50 mg sont de couleur jaune clair, ronds et portent l'inscription gravée « C7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face. Diamètre approximatif : 7 mm.

Les comprimés pelliculés de Vioice 125 mg sont de couleur jaune foncé, ovales et portent l'inscription gravée « Y7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 13 mm x 6 mm.

Les comprimés pelliculés de Vioice 200 mg sont de couleur jaune pâle, ovales et portent l'inscription gravée « CL7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face. Taille approximative : 16 mm x 7 mm.

Vioice est fourni sous forme de comprimés pelliculés contenus dans des plaquettes. Vioice est disponible dans les conditionnements suivants :

- Conditionnements contenant les comprimés pelliculés de 50 mg (pour les patients avec une dose journalière de 50 mg)
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 28 comprimés pelliculés.
- Conditionnements contenant les comprimés pelliculés de 125 mg (pour les patients avec une dose journalière de 125 mg)
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 28 comprimés pelliculés.
- Conditionnements contenant les comprimés pelliculés de 50 mg et 200 mg (pour les patients avec une dose journalière de 250 mg)
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 56 comprimés pelliculés (28 comprimés de 50 mg et 28 comprimés de 200 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Irlande

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel : +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malte

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Vioice 50 mg granulés en sachet alpelisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Vioice et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vioice
3. Comment prendre Vioice
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Vioice
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vioice et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vioice

Vioice contient de l'alpelisib, une substance active appartenant à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

A quoi sert Vioice

Vioice est utilisé pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans atteints d'un syndrome hypertrophique lié à PIK3CA (PROS) sévère ou mettant en jeu le pronostic vital. Les PROS comprennent un large éventail de maladies rares qui entraînent une hypertrophie incontrôlable de parties du corps due à certaines modifications (mutations) d'un gène appelé PIK3CA.

Ce gène conduit à la production d'une protéine qui ordonne aux cellules de l'organisme de se développer et de se multiplier. Les modifications du gène entraînent un fonctionnement irrégulier de cette protéine et, par conséquent, favorisent la croissance et la multiplication des cellules de manière anormale.

Comment fonctionne Vioice

Vioice agit en bloquant les effets d'enzymes (protéines) appelées phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). Ces enzymes aident les cellules anormales à se développer et à se multiplier. En bloquant leur action, Vioice peut réduire la croissance et la propagation incontrôlables des cellules anormales et aider à réduire les hypertrophies et les signes et les symptômes de la maladie chez les patients.

Si vous avez des questions sur la façon dont agit Vioice ou pourquoi ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vioice

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice. Vérifiez avec votre médecin si vous avez des doutes.

Ne prenez jamais Vioice

- si vous êtes allergique à l'alpelisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vioice.

Si l'une des situations suivantes vous concerne avant de prendre Vioice, prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique grave, y compris
 - un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ, une réaction très sévère avec des symptômes grippaux et des éruptions cutanées douloureuses affectant la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux) ;
 - un érythème polymorphe (EP, une réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles) ;
 - une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS, une réaction cutanée associée à une fièvre, un gonflement du visage, un gonflement des ganglions lymphatiques et des lésions au niveau des reins ou du foie), ou
 - une nécrolyse épidermique toxique (NET, une réaction cutanée sévère avec une rougeur de la peau ; les symptômes possibles comprennent une peau rouge, la formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle, de la fièvre, une éruption cutanée).
- si vous avez ou avez eu des taux élevés de sucre dans le sang ou du diabète (ou des signes d'augmentation des taux de sucre, notamment la sensation d'avoir très soif et une bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, une fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec perte de poids).

Si l'une des situations suivantes vous concerne pendant le traitement par Vioice, prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien :

- Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possibles d'une réaction allergique grave).
- Apparition ou aggravation de problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse ou d'une pneumonie).
- Sensation d'avoir très soif et de bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude, fatigue, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, confusion, nausées, vomissements, odeur fruitée de l'haleine, difficultés à respirer et peau sèche ou rouge, qui peuvent être les signes d'un taux de sucre élevé dans votre sang (hyperglycémie) et de ses complications.
- Éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, pouvant être parfois accompagnées de fièvre (signes possibles d'une des affections cutanées suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe (EP), réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)).

- Diarrhées sévères, douleurs abdominales sévères ou présence de mucus ou de sang dans les selles, pouvant être les signes d'une inflammation de votre côlon (colite).

Votre médecin pourra avoir besoin de traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose de traitement ou arrêter définitivement votre traitement par Vioice (voir "Quelle quantité de Vioice prendre" dans la rubrique 3).

Assurez-vous que votre taux de sucre dans le sang est contrôlé régulièrement avant de commencer le traitement, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par Vioice.

- Votre médecin vous conseillera comment, quand et où faire les contrôles sanguins avant de débuter le traitement et régulièrement pendant le traitement par Vioice pour suivre vos taux de sucre sanguin. En fonction des résultats, votre médecin pourrait vous prescrire un médicament pour diminuer les taux de sucre dans votre sang, temporairement interrompre ou réduire la dose de Vioice, ou arrêter définitivement le traitement.
- Le traitement par Vioice ne peut débuter que si vos taux de sucre sanguin sont appropriés, car Vioice peut augmenter le taux de sucre sanguin (hyperglycémie), ce qui pourrait être grave et nécessiter un traitement.
- Si vous avez certaines affections avant de débuter le traitement par Vioice, comme des taux élevés de sucre dans le sang, du diabète, de l'obésité, ou si vous avez plus de 75 ans, votre glycémie devra être surveillée plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par Vioice. Par la suite, des contrôles sanguins seront nécessaires au moins une fois par mois, selon vos taux de sucre sanguin.

Enfants et adolescents

Vioice ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Les effets à long terme de Vioice sur la croissance et le développement des enfants à partir de 2 ans et des adolescents ne sont pas connus.

Autres médicaments et Vioice

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend en particulier :

- la ciclosporine, un médicament utilisé pour agir sur votre système immunitaire
- la rifampicine, un médicament pour traiter la tuberculose et d'autres infections graves
- la carbamazépine et la phénytoïne, des médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie et les convulsions
- le millepertuis (également appelé *Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et d'autres maladies

Demandez à votre médecin ou votre pharmacien si vous ne savez pas si votre médicament fait partie de la liste mentionnée ci-dessus.

Grossesse

Vioice ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes ou pouvant être enceintes. Vioice peut être nocif pour la santé de l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, votre médecin vérifiera avec vous si vous êtes enceinte et pourra effectuer un test de grossesse si nécessaire avant de commencer le traitement par Vioice.

Allaitement

On ne sait pas si Vioice passe dans le lait maternel. C'est pourquoi vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose.

Conseils en matière de contraception pour les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de Vioice. On ne sait pas si Vioice réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Si vous utilisez des contraceptifs hormonaux, vous devez aussi utiliser une méthode barrière. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes appropriées. Si vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Vioice, prévenez immédiatement votre médecin.

Conseils en matière de contraception pour les hommes

Pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement, les patients doivent utiliser un préservatif pour les rapports sexuels avec les partenaires féminines qui pourraient tomber enceintes. Si la partenaire d'un patient pense être tombée enceinte pendant cette période, elle doit en informer immédiatement un médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Vioice peut provoquer une fatigue ou une vision trouble. Vous devez par conséquent faire preuve de prudence lorsque vous conduisez ou utilisez des machines pendant votre traitement par Vioice.

Vioice contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Vioice

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Quelle quantité de Vioice prendre

La dose initiale habituelle de Vioice pour les adultes est de 250 mg une fois par jour. La dose initiale habituelle de Vioice pour les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) est de 50 mg une fois par jour. Votre médecin décidera quelle est la bonne dose pour vous.

Pour une dose prescrite de 50 mg, prendre un sachet de 50 mg de granulés.

En fonction de la manière dont votre organisme répondra au traitement par Vioice, votre médecin pourra éventuellement ajuster votre dose de Vioice (voir rubrique 2). Il est très important de suivre les instructions de votre médecin. Si vous présentez certains effets secondaires, votre médecin peut vous demander d'interrompre le traitement pendant un certain temps ou de l'arrêter définitivement.

Quand prendre Vioice

Prenez Vioice une fois par jour, immédiatement après de la nourriture. Prendre Vioice à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand vous devez prendre votre médicament.

Comment prendre Vioice

Chaque sachet est exclusivement à usage unique. N'utilisez pas le sachet si le scellé du sachet est brisé.

Prendre les granulés de Vioice comme suit :

- Tenez le sachet de granulés avec la ligne de découpe vers le haut.
- Agitez doucement le sachet pour s'assurer que les granulés de Vioice se trouvent dans la partie inférieure du sachet.
- À l'aide de ciseaux, ouvrez le sachet le long de la ligne de découpe.

- Sortez les granulés du sachet de l'**une** des manières suivantes :
 - o Versez les granulés d'un sachet directement sur votre langue, en tapotant sur le côté et le dessus du sachet si nécessaire pour vous assurer de le vider complètement. Avalez uniquement avec environ 50 à 150 mL d'eau. S'il reste des granulés dans votre bouche, rincez-vous la bouche avec de l'eau supplémentaire et avalez pour vous assurer d'avoir pris la dose complète.
 - ou**
 - o Versez les granulés d'un sachet dans un verre, en tapotant sur le côté et le dessus du sachet si nécessaire pour vous assurer de le vider complètement. Ajoutez 5 à 15 mL d'une boisson (eau, lait ou jus de pomme uniquement) ou d'aliment mou (compote de pomme ou yaourt uniquement) et prenez immédiatement le mélange. Rincez le verre avec environ 10 à 40 mL de la même boisson ou du même aliment mou. Prenez immédiatement le mélange et assurez-vous d'avoir pris la dose complète. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus de mélange dans le verre.
- Jetez tous les granulés Vioice mélangés à de l'eau, du lait, du jus de pomme, de la compote de pomme ou du yaourt qui n'ont pas été pris dans les 2 heures suivant leur préparation.

Administration de Vioice par sonde gastrique

Les patients qui ne peuvent pas avaler les granulés de Vioice directement ou sous forme de mélange peuvent recevoir Vioice par le biais de certaines sondes gastriques. Le type de sonde sera déterminé par le médecin. Les granulés doivent être préparés comme suit :

- Versez les granulés d'un sachet dans un verre, en tapotant sur le côté et le dessus du sachet si nécessaire pour vous assurer de le vider complètement.
- Ajoutez 20 mL d'eau dans le même verre et mélangez avec une cuillère. Prélevez ensuite la totalité du contenu du verre dans la même seringue et administrez-le par la sonde gastrique. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus de mélange dans le verre ou dans la seringue.
- Jetez tout mélange de Vioice non pris dans les 60 minutes suivant sa préparation.

Combien de temps prendre Vioice

Prenez Vioice aussi longtemps que votre médecin vous l'indiquera.

C'est un traitement à long terme, qui peut durer des mois ou des années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état afin de vérifier que le traitement a l'effet désiré.

Si vous avez des questions concernant la durée de traitement par Vioice, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Vioice que vous n'auriez dû

Les personnes ayant pris trop de granulés de Vioice peuvent avoir des effets qui sont des effets indésirables connus de l'alpelisib, incluant des taux sanguins de sucre élevés, des nausées, une fatigue et une éruption cutanée. Si vous avez pris accidentellement trop de granulés, ou si une autre personne a pris accidentellement votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital pour obtenir des conseils. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Vioice

Si vous oubliez de prendre une dose de Vioice, vous pouvez encore la prendre immédiatement après de la nourriture dans un délai de 9 heures après le moment où vous auriez dû la prendre. Si vous vous rappelez la dose oubliée plus de 9 heures après le moment où vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose manquée ce jour-là. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez après une dose de Vioice

Si vous vomissez après avoir pris les granulés de Vioice, ne prenez plus de granulés jusqu'à votre prochaine dose prévue.

Si vous arrêtez de prendre Vioice

Arrêter votre traitement par Vioice peut entraîner une aggravation de votre état de santé. Vous ne devez pas arrêter de prendre Vioice sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Vioice, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Si vous avez un effet indésirable grave, **arrêtez de prendre ce médicament et prévenez immédiatement votre médecin.**

Très fréquent (*pouvant affecter plus de 1 personne sur 10*) :

- Taux élevé de sucre dans le sang, également appelé hyperglycémie. Les symptômes possibles comprennent : sensation de soif importante, fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus importantes que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids

Fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10*) :

- Réactions allergiques graves. Les signes possibles comprennent : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, baisse de tension, rougissement de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables que vous pouvez observer sont listés ci-dessous. Si ces effets indésirables deviennent graves, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Très fréquent (*pouvant affecter plus de 1 personne sur 10*) :

- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Diarrhée
- Vomissements
- Plaies dans la bouche ou ulcérations avec inflammation des gencives (stomatite)
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Eruption cutanée
- Inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- Peau sèche
- Perte de cheveux et raréfaction des cheveux (alopécie)

Fréquent (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10*) :

- Déshydratation
- Acné
- Démangeaisons (prurit)
- Sécheresse des muqueuses

Pendant le traitement par Vijoice, les résultats des analyses sanguines peuvent être anormaux, comme indiqué ci-dessous :

Très fréquent :

- Faible taux de phosphore ou de calcium dans le sang (diminution du phosphore, diminution du calcium)
- Taux élevé de créatinine ou de sucre dans le sang (augmentation de la créatinine, augmentation du glucose)
- Taux élevé d'hémoglobine glyquée dans le sang (un marqueur du taux de sucre dans le sang au cours des 8 à 12 dernières semaines)
- Taux sanguins élevés de l'enzyme lipase (augmentation de la lipase)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vijoice

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le sachet après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le conditionnement a été endommagé ou s'il y a des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vijoice

- La substance active de Vijoice est l'alpelisib.
- Chaque sachet de granulés de Vijoice 50 mg contient 50 mg d'alpelisib.
- Les autres composants sont :
 - Cellulose microcristalline (E460), mannitol (E421), glycolate sodique d'amidon (voir rubrique 2 « Vijoice contient du sodium »), hypromellose (E464), stéarate de magnésium (E470b).

Comment se présente Vijoice et contenu de l'emballage extérieur

Vijoice 50 mg, granulés en sachet est un mélange fluide de poudre et de granulés blanc à presque blanc en sachet.

Chaque conditionnement contient 28 sachets (28 jours de traitement pour les patients avec une dose journalière de 50 mg).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Malte

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.