MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrPIQRAYMD

Comprimés d'alpelisib

Comprimés dosés à 50 mg, à 150 mg et à 200 mg, pour voie orale

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.com

Date de l'autorisation initiale :
11 mars 2020

Date de révision :
1 novembre 2023

Nº de contrôle de la présentation : 270700

PIQRAY est une marque déposée.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme	02-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif	02-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	02-2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... 4

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... 5

4.4 Administration 10

4.5 Dose omise..... 10

5 SURDOSAGE..... 10

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 11

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 11

7.1 Populations particulières..... 17

7.1.1 Femmes enceintes 17

7.1.2 Femmes qui allaitent 17

7.1.3 Enfants..... 17

7.1.4 Personnes âgées..... 17

7.1.5 Origine ethnique..... 17

8 EFFETS INDÉSIRABLES 18

8.1 Aperçu des effets indésirables 18

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 18

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... 20

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives..... 21

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 22

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... 22

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 22
9.4 Interactions médicament-médicament 22
9.5 Interactions médicament-aliment 25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 25
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 25

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 25
10.1 Mode d'action 25
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 26

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 29

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 29

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 30

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 30

14 ÉTUDES CLINIQUES 30
14.1 Essais cliniques par indication 30
14.2 Résultats de l'étude 33

15 MICROBIOLOGIE 40

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 40

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PIQRAY[MD] (alpelisib), en association avec le fulvestrant, est indiqué pour le traitement de femmes ménopausées ou d'hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique porteur d'une mutation du gène *PIK3CA* et exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas HER2 (HER2-), et ayant progressé après un traitement reposant sur une hormonothérapie.

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'efficacité de PIQRAY (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

2 CONTRE-INDICATIONS

PIQRAY est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'alpelisib, à n'importe quel autre ingrédient qui entre dans sa composition, y compris l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux, ou aux composantes de son contenant. Pour consulter la liste complète de ces substances, se reporter à la section 6. *FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés chez des patients traités par PIQRAY.

- Hypersensibilité (y compris des réactions anaphylactiques) (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire*)
- Réactions indésirables cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et un érythème polymorphe (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau*)
- Hyperglycémie, y compris le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétonique et des cas mortels d'acidocétose diabétique (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme*)
- Pneumonite (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire*)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par PIQRAY doit être entrepris par un médecin ayant de l'expérience dans l'administration d'agents anticancéreux.

4.1 Considérations posologiques

Les patients atteints d'une forme avancée de cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas HER2 (HER2-), peuvent être traités par PIQRAY s'ils sont porteurs d'une mutation du gène *PIK3CA* confirmée au moyen d'une épreuve validée. Ce médicament n'a eu aucun effet thérapeutique positif chez les participants à l'étude clinique de phase III qui étaient atteints d'un cancer du sein, mais indemnes de ce type de mutation. C'est pourquoi PIQRAY n'est pas recommandé en pareil cas (voir la section 14. *ESSAIS CLINIQUES*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de PIQRAY est de 300 mg (2 comprimés pelliculés de 150 mg) à prendre par voie orale, une fois par jour, tous les jours. PIQRAY doit être pris immédiatement après un repas, à peu près à la même heure chaque jour (voir les sections 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE* et 9. *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

La dose quotidienne maximale recommandée de PIQRAY est de 300 mg.

Si le patient vomit après avoir pris une dose de PIQRAY, il doit s'abstenir d'en prendre une deuxième cette journée-là et attendre au lendemain pour prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Lorsqu'il est utilisé en association avec PIQRAY, le fulvestrant doit être administré à la dose recommandée de 500 mg par voie intramusculaire les 1er, 15e et 29e jours du traitement, puis tous les 28 jours. Veuillez vous reporter à la monographie du fulvestrant pour prendre connaissance du guide posologique détaillé de ce médicament.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en retire des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce qu'il soit aux prises avec des effets toxiques inacceptables. Il pourra être nécessaire d'ajuster la dose pour rendre le traitement plus supportable.

Modifications posologiques

La prise en charge d'effets indésirables graves ou intolérables peut exiger une interruption temporaire ou définitive du traitement par PIQRAY ou une réduction de la dose. La marche à suivre pour réduire la dose est indiquée dans le Tableau 4-1. Il est déconseillé de réduire la dose plus de deux fois; autrement, il faut mettre un terme au traitement par PIQRAY (voir aussi la section 14. *ESSAIS CLINIQUES*). La réduction de la dose doit être établie en fonction de l'effet toxique précédent le plus intense.

Lors de l'étude de phase III, les patients qui ont dû cesser de prendre PIQRAY ont pu poursuivre leur traitement par le fulvestrant, la décision étant laissée au jugement clinique de leur médecin traitant.

Tableau 4-1 Directives relatives à la réduction de la dose en cas d'effets indésirables

Dose de PIQRAY	Schéma posologique	Nombre et teneur des comprimés
Dose d'attaque	300 mg/jour tous les jours	2 comprimés de 150 mg
Première réduction de la dose	250 mg/jour tous les jours[1]	1 comprimé de 200 mg et 1 comprimé de 50 mg
Deuxième réduction de la dose	200 mg/jour tous les jours[2]	1 comprimé de 200 mg

[1] En présence de pancréatite, une seule réduction de la dose est autorisée.

[2] S'il faut abaisser la dose sous le seuil de 200 mg/jour, mettre fin au traitement par PIQRAY.

Les Tableaux 4-2, 4-3, 4-4 et 4-5 fournissent un résumé de la marche à suivre pour réduire la

dose de PIQRAY ou pour interrompre temporairement ou définitivement un traitement par cet agent en raison d'effets indésirables particuliers. Après avoir soupesé les bienfaits escomptés du traitement par PIQRAY pour ses patients et les risques auxquels il les expose, le médecin traitant doit s'en remettre à son jugement clinique, et à la confirmation des résultats d'analyses si nécessaire, pour personnaliser le plan de prise en charge destiné à chacun d'eux.

Hyperglycémie

Comme PIQRAY peut provoquer de l'hyperglycémie, il faut toujours envisager de consulter un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de cette anomalie, surtout dans les cas où la glycémie à jeun est supérieure à 250 mg/dL. Il convient de conseiller aux patients d'apporter des changements à leurs habitudes de vie, qui permettront d'atténuer leur hyperglycémie.

Les ajustements posologiques doivent être faits en fonction de la glycémie à jeun (Tableau 4-2). En présence de facteurs de risque d'hyperglycémie, la glycémie à jeun doit être surveillée plus étroitement ou quand l'état clinique du patient le justifie (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Tableau 4-2 Modification posologique et prise en charge de l'hyperglycémie

Glycémie à jeun (GAJ)[1]	**Recommandation**
La modification posologique et la prise en charge doivent être fondées strictement sur les valeurs de la glycémie à jeun (GAJ, mesurée dans le plasma ou dans le sang).	
Grade 1 > LSN – 160 mg/dL ou > LSN – 8,9 mmol/L	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Entreprendre un traitement antidiabétique par voie orale ou l'intensifier si le patient en suit déjà un[2].
Grade 2 > 160 – 250 mg/dL ou > 8,9 – 13,9 mmol/L	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Entreprendre un traitement antidiabétique par voie orale ou l'intensifier si le patient en suit déjà un[2]. Si la GAJ n'est pas descendue à 160 mg/dL (ou 8,9 mmol/L) ou moins au bout de 21 jours d'un traitement antidiabétique approprié administré par voie orale [2,3], réduire la dose de PIQRAY de 1 niveau de dose et suivre les recommandations correspondant à la GAJ obtenue.

Glycémie à jeun (GAJ)[1]	**Recommandation**
La modification posologique et la prise en charge doivent être fondées strictement sur les valeurs de la glycémie à jeun (GAJ, mesurée dans le plasma ou dans le sang).	
Grade 3 Glycémie à jeun > 250 – 500 mg/dL ou > 13,9 – 27,8 mmol/L	Interrompre le traitement par PIQRAY. Entreprendre un traitement antidiabétique par voie orale ou l'intensifier si le patient en suit déjà un[2] et envisager d'y adjoindre d'autres agents antidiabétiques[3] pendant 1 journée ou 2 jusqu'à ce que la glycémie baisse, selon le tableau clinique. Hydrater le patient par voie intraveineuse et envisager de lui administrer le traitement approprié (p. ex., intervention visant à traiter un déséquilibre électrolytique, une acidocétose ou une hyperosmolarité). • Si un traitement antidiabétique approprié permet d'abaisser la GAJ à 160 mg/dL (ou 8,9 mmol/L) ou moins en 3 à 5 jours, reprendre l'administration de PIQRAY à la dose immédiatement inférieure. • Dans le cas contraire, il est conseillé de consulter un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'hyperglycémie. • Si au bout de 21 jours d'un traitement antidiabétique approprié, la GAJ n'est toujours pas descendue à 160 mg/dL (ou 8,9 mmol/L) ou moins[2], cesser le traitement par PIQRAY définitivement.
Grade 4 Glycémie à jeun > 500 mg/dL ou ≥ 27,8 mmol/L	Interrompre le traitement par PIQRAY. Entreprendre un traitement antidiabétique par voie orale ou l'intensifier si le patient en suit déjà un[2]; hydrater ce dernier par voie intraveineuse et envisager de lui administrer le traitement approprié (p. ex., intervention visant à traiter un déséquilibre électrolytique, une acidocétose ou une hyperosmolarité). Mesurer de nouveau la GAJ dans les 24 heures et dès que l'état clinique du patient le justifie. • Si la GAJ baisse à 500 mg/dL (ou 27,8 mmol/L) ou moins, suivre les recommandations correspondant à une GAJ inférieure à 500 mg/dL. • Si la GAJ reste supérieure à 500 mg/dL (ou à 27,8 mmol/L), cesser le traitement par PIQRAY définitivement.

[1] La classification de l'hyperglycémie d'après la glycémie à jeun est définie en fonction de la version 4.03 des CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

[2] Commencer à administrer des antidiabétiques appropriés, comme de la metformine, un inhibiteur du SGLT2 ou des agents insulinosensibilisateurs (tels que des thiazolidinediones ou des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4), après avoir revu le guide posologique de chacun de ces produits pour prendre connaissance de leur posologie et des recommandations quant à l'augmentation progressive de la dose, ainsi que les lignes directrices locales en la matière. Lors de l'étude clinique de phase III, il était recommandé d'utiliser de la metformine de la façon suivante : *Amorcer le traitement par la metformine à raison de 500 mg une fois par jour. Selon la tolérance du patient, porter la dose à 500 mg 2 fois par jour, puis à 500 mg au petit déjeuner et à 1000 mg au souper, et enfin à 1000 mg 2 fois par jour au besoin* (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

[3] Tel qu'il était recommandé pendant l'étude clinique de phase III, il est possible d'utiliser de l'insuline pendant 1 journée ou 2 jusqu'à ce que la glycémie se normalise. Toutefois, cela ne sera probablement pas nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie provoquée par l'alpelisib, compte tenu de la courte demi-vie de cet agent et du fait que la glycémie devrait revenir à la normale après l'arrêt du traitement par PIQRAY.

Éruption cutanée et réactions indésirables cutanées graves

PIQRAY peut provoquer une éruption cutanée et des réactions cutanées graves (voir la section *7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau*). Il est possible d'utiliser des

antihistaminiques à prise orale à titre prophylactique au début du traitement par PIQRAY. Comme l'indique le Tableau 4-3, selon la gravité de l'éruption cutanée, il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement par PIQRAY ou d'en réduire la dose. Il est recommandé de consulter un dermatologue dans tous les cas de réactions indésirables cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et l'érythème polymorphe. En cas de réaction indésirable cutanée grave confirmée, cesser définitivement le traitement par PIQRAY.

Tableau 4-3 Modification de la dose et prise en charge d'une éruption cutanée et de réactions indésirables cutanées graves

Grade [1,2]	**Recommandation**
Grade 1 (dermatotoxicité évolutive se manifestant sur < 10 % de la surface corporelle)	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Amorcer une corticothérapie topique. Envisager de recourir aussi à un antihistaminique à prise orale pour traiter les symptômes. Si l'éruption cutanée évolutive ne régresse pas dans les 28 jours suivant l'instauration d'un traitement approprié, amorcer une corticothérapie à faible dose par voie générale. Si la cause est une réaction indésirable cutanée grave, cesser définitivement le traitement par PIQRAY.
Grade 2 (dermatotoxicité évolutive se manifestant sur 10 à 30 % de la surface corporelle)	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Entreprendre une corticothérapie topique et un traitement antihistaminique par voie orale ou les intensifier si le patient suit déjà de tels traitements. Envisager d'utiliser une corticothérapie à faible dose par voie générale. Si l'éruption cutanée régresse au grade 1 ou moins dans les 10 jours, on peut mettre fin à la corticothérapie par voie générale. Si la cause est une réaction indésirable cutanée grave, cesser définitivement le traitement par PIQRAY.
Grade 3 (p. ex., éruption cutanée grave réfractaire à une prise en charge médicale) (dermatotoxicité évolutive se manifestant sur > 30 % de la surface corporelle)	Interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que l'éruption cutanée régresse au grade 1 ou moins. Entreprendre une corticothérapie topique ou par voie générale et un traitement antihistaminique par voie orale ou les intensifier si le patient suit déjà de tels traitements. Une fois que l'éruption cutanée aura régressé au grade 1 ou moins, reprendre le traitement par PIQRAY à la dose immédiatement inférieure. Si la cause est une réaction indésirable cutanée grave, cesser définitivement le traitement par PIQRAY. Si la cause n'est pas une réaction indésirable cutanée grave, interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que l'éruption cutanée régresse au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement par PIQRAY à la dose immédiatement inférieure.
Grade 4 (p. ex., forme grave d'une	Cesser le traitement par PIQRAY définitivement.

Grade [1,2]	Recommandation
dermatopathie bulleuse, vésiculeuse ou desquamante) (tout % de la surface corporelle présentant une surinfection étendue commandant une antibiothérapie par voie i.v.; conséquences pouvant menacer le pronostic vital) ou	
[1] Les grades sont définis en fonction de la version 5.0 des CTCAE. [2] Peu importe le grade de l'éruption cutanée, il serait bon de consulter un dermatologue.	

Tableau 4-4 Modification de la dose et prise en charge de la diarrhée ou de la colite[1]

Grade[1]	Recommandation
Grade 1	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Instaurer le traitement médical qui convient et surveiller le patient en fonction de son état clinique.
Grade 2	Interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que la diarrhée ou la colite régresse jusqu'au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose qu'auparavant. En cas de récurrence à un grade 2 ou plus, interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que la diarrhée ou la colite régresse jusqu'au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Instaurer le traitement médical qui convient ou intensifier le traitement en cours et surveiller le patient en fonction de son état clinique[2].
Grade 3	Interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que la diarrhée ou la colite régresse jusqu'au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Instaurer le traitement médical qui convient ou intensifier le traitement en cours et surveiller le patient en fonction de son état clinique [2,3].
Grade 4	Cesser le traitement par PIQRAY définitivement.
[1] Les grades sont définis en fonction de la version 5.0 des CTCAE. [2] Colite de grade 2 ou 3 : envisager l'administration d'un traitement additionnel, notamment par des stéroïdes. [3] Diarrhée de grade 3 ou 4 : les patients devraient en outre faire l'objet d'une prise en charge conformément aux normes de soins locales, qui pourraient notamment prévoir une surveillance des électrolytes, l'administration d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques ou un rééquilibrage hydroélectrolytique, selon le tableau clinique.	

Autres effets toxiques

Tableau 4-5 Modification de la dose et prise en charge d'autres effets toxiques*

Grade[1]	Recommandation
Grade 1 ou 2	Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de PIQRAY. Instaurer le traitement médical qui convient et surveiller le patient en fonction de son état clinique [2,3].
Grade 3	Interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que l'effet toxique régresse jusqu'au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure[2].
Grade 4	Cesser le traitement par PIQRAY définitivement.

Grade[1]	Recommandation
* Sauf l'hyperglycémie, l'éruption cutanée et les réactions cutanées graves, et la diarrhée ou la colite	
[1] Les grades sont définis en fonction de la version 5.0 des CTCAE.	
[2] Pancréatite de grade 2 ou 3 : interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce qu'elle régresse au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. Une seule réduction de la dose est autorisée. Si l'effet toxique se manifeste de nouveau, il faut mettre un terme au traitement par PIQRAY définitivement.	
[3] Hausse de grade 2 de la bilirubinémie totale : interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce qu'elle régresse au grade 1 ou moins, puis reprendre le traitement à la même dose si elle y est parvenue en 14 jours au maximum, ou à la dose immédiatement inférieure si elle y est parvenue en plus de 14 jours.	

Se reporter au guide posologique détaillé du fulvestrant pour prendre connaissance des ajustements posologiques à apporter en cas d'effets toxiques et d'autres renseignements importants à propos de son innocuité.

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie de PIQRAY n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m^2) ou modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m^2).

On ignore quel effet une insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2) peut avoir sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib (voir la section 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de PIQRAY chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh, respectivement) (voir la section 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières*).

Se reporter au guide posologique détaillé fourni dans la monographie du fulvestrant pour prendre connaissance des ajustements posologiques à apporter en cas d'insuffisance hépatique.

4.4 Administration

Les comprimés PIQRAY doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être croqués, écrasés, ni coupés avant d'être avalés). Les comprimés cassés, craquelés ou détériorés de quelque autre façon ne doivent pas être utilisés.

4.5 Dose omise

Le patient peut, après avoir mangé, prendre une dose oubliée, sauf si plus de 9 heures se sont écoulées depuis le moment où il aurait normalement dû le faire. Passé ce délai, il doit sauter la dose de cette journée-là et prendre sa dose de PIQRAY à l'heure habituelle le lendemain. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser celle qui a été oubliée.

5 SURDOSAGE

On dispose de peu d'expérience de surdosage pendant les études cliniques ayant porté sur PIQRAY administré à des doses ne dépassant pas 450 mg une fois par jour.

Les effets indésirables fréquemment signalés avec PIQRAY se sont produits plus souvent chez les patients ayant pris des doses plus élevées de cet agent. Il s'agissait, entre autres, d'hyperglycémie, de nausées, de diarrhée, de vomissements, d'asthénie et d'une éruption cutanée.

Dans tous les cas de surdosage, il faut entreprendre un traitement symptomatique et de soutien

général. Il n'existe aucun antidote connu contre PIQRAY.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 50 mg, à 150 mg et à 200 mg d'alpelisib	Noyau des comprimés pelliculés : hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique Enrobage des comprimés : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, macrogol/polyéthylèneglycol (PEG), talc, dioxyde de titane

Comprimés PIQRAY de 50 mg : comprimés insécables, ronds, bombés, aux bords biseautés et de couleur rose pâle, portant l'inscription « L7 » sur une face et « NVR » sur l'autre.

Comprimés PIQRAY de 150 mg : comprimés insécables oblongs, bombés, aux bords biseautés et de couleur rouge pâle, portant l'inscription « UL7 » sur une face et « NVR » sur l'autre.

Comprimés PIQRAY de 200 mg : comprimés insécables oblongs, bombés, aux bords biseautés et de couleur rougeâtre, portant l'inscription « YL7 » sur une face et « NVR » sur l'autre.

Les comprimés PIQRAY sont conditionnés dans des plaquettes alvéolées en aluminium et en PVC/PCTFE, offertes dans les formats suivants :

Dose quotidienne de 300 mg : une boîte contient 4 plaquettes alvéolées contenant chacune 14 comprimés, soit le nombre de comprimés nécessaires pour un traitement de 7 jours (56 comprimés de 150 mg d'alpelisib).

Dose quotidienne de 250 mg : une boîte contient 4 plaquettes alvéolées contenant chacune 14 comprimés, soit le nombre de comprimés nécessaires pour un traitement de 7 jours (28 comprimés de 200 mg d'alpelisib et 28 comprimés de 50 mg d'alpelisib).

Dose quotidienne de 200 mg : une boîte contient 2 plaquettes alvéolées contenant chacune 14 comprimés, soit le nombre de comprimés nécessaires pour un traitement de 14 jours (28 comprimés de 200 mg d'alpelisib).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », *de la section 3*.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie

Une hyperglycémie grave, notamment un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétonique (SHHNC) ou une acidocétose, a été observée chez des patients traités par PIQRAY.

Quelques cas d'acidocétose dont l'issue a été mortelle ont été signalés après la mise en marché du produit. Une hyperglycémie a été signalée chez 66 % des participants à l'étude clinique de phase III, qui étaient traités par PIQRAY et 53 % d'entre eux ont dû entreprendre un traitement antidiabétique. Une hyperglycémie de grade 3 (GPJ > 250-500 mg/dL) ou 4 (GPJ > 500 mg/dL) a été signalée chez 33 % et 5 % de ces patients, respectivement. Les patients atteints d'emblée de diabète (GPJ ≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L) et/ou taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 %) ou de prédiabète (GPJ > 100-126 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) et/ou taux d'HbA_{1c} se situant entre 5,7 et 6,4 %) étaient plus exposés à une hyperglycémie grave et aux complications qui en découlent (p. ex., l'acidocétose). Les patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 mal maîtrisé ont été écartés de l'étude clinique de phase III.

Chez les patients ayant présenté une hyperglycémie de grade 2 ou plus (GPJ > 160-250 mg/dL) pendant l'étude de phase III, cette anomalie s'est produite pour la première fois au bout de 15 jours (délai médian; extrêmes : 5 et 517 jours) et elle a duré 10 jours (durée médiane). Le délai médian avant l'obtention d'une amélioration d'au moins 1 grade de la première manifestation a été de 8 jours (IC à 95 % : de 8 à 10 jours). La GAJ est revenue aux valeurs initiales (normales) chez tous les patients affichant une GAJ élevée qui ont continué à recevoir le fulvestrant après l'arrêt du traitement par PIQRAY.

L'hyperglycémie a pu être traitée au moyen d'antidiabétiques à prise orale appropriés et d'ajustements de la dose de PIQRAY ou en mettant fin à ce traitement (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 4-2*). Parmi les 187 patients ayant fait de l'hyperglycémie, 87 % ont été traités à l'aide d'un antidiabétique (p. ex., de la metformine), 41 % en interrompant l'administration de PIQRAY, 44 % en ajustant la dose de ce médicament et 10 % en cessant son administration pour de bon. Sur les 187 patients ayant présenté une hyperglycémie, 163 (87,2 %) ont été traités à l'aide d'antidiabétiques; 142 (75,9 %) d'entre eux ont utilisé de la metformine en monothérapie ou en association avec un autre antidiabétique. La dose maximale de metformine recommandée durant l'étude clinique de phase III s'établissait à 2000 mg par jour.

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III, les patients ayant des antécédents de diabète ont dû intensifier leur traitement antidiabétique pendant qu'ils recevaient PIQRAY. Chez ces patients, une surveillance étroite doit être assurée et une intensification du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire. Les patients dont la glycémie est mal maîtrisée pourraient être exposés à un risque accru d'hyperglycémie grave et aux complications qui y sont associées. La présence de facteurs de risque tels une obésité (IMC ≥ 30), une GAJ élevée, une concentration d'HbA_{1c} atteignant ou dépassant la limite supérieure de la normale, ou un âge avancé (≥ 75 ans) accroît le risque d'hyperglycémie grave. Un schéma de surveillance de la glycémie à jeun est présenté au Tableau 7-1 (voir la section *Surveillance et tests de laboratoire*).

Il faut mettre les patients en garde contre les signes et les symptômes de l'hyperglycémie (p. ex., soif excessive, mictions plus fréquentes ou plus abondantes qu'à l'habitude, perte pondérale malgré une augmentation de l'appétit).

Il convient de corriger la glycémie des patients dont la glycémie est anormale avant d'entreprendre un traitement par PIQRAY et de la surveiller de près afin de déceler et de traiter rapidement une éventuelle hyperglycémie.

Appareil digestif

Diarrhée ou colite, nausées et vomissements

Des cas de diarrhée grave et de ses conséquences cliniques, telles qu'une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés pendant des traitements par PIQRAY (voir la section 8. *EFFETS INDÉSIRABLES*). Au cours de l'étude clinique de phase III, des cas de diarrhée de grade 2 ou 3 ont été rapportés chez 18 % et 7 % des patients traités par PIQRAY, respectivement.

Aucun cas de diarrhée de grade 4 n'a été recensé. Des effets indésirables gastro-intestinaux de grade 3 (surtout de la diarrhée) ont été observés chez 9 % des patients et ils ont été jugés graves chez 4 % des patients. Le délai médian écoulé avant le premier épisode de diarrhée de grade 2 ou 3 a été de 46 jours (extrêmes : 1 et 442 jours). Des antiémétiques (p. ex., l'ondansétron) et des antidiarrhéiques (p. ex., le lopéramide) ont été utilisés chez 18 % et 63 % des patients pour traiter leurs symptômes gastro-intestinaux.Au cours de l'étude clinique de phase III, la dose de PIQRAY a dû être réduite chez 6 % des patients, et le traitement a été interrompu chez 3 % des patients en raison de la diarrhée.

Des cas de colite ont été signalés chez des patients traités par PIQRAY après la commercialisation du produit (voir la section 8. *EFFETS INDÉSIRABLES*).

L'apparition d'une diarrhée et de nouveaux symptômes de colite, comme la douleur abdominale et la présence de sang ou de mucus dans les selles, doit être surveillée. Selon la gravité de la diarrhée ou de la colite, il faudra peut-être interrompre le traitement par PIQRAY, en diminuer la dose ou l'abandonner complètement (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 4-4*). Il est recommandé de modifier la dose de PIQRAY chez les patients aux prises avec une diarrhée de grade 2 ou plus.

Les patients doivent être avisés d'informer leur professionnel de la santé si une diarrhée ou de nouveaux symptômes de colite apparaissent pendant leur traitement par PIQRAY. La prise en charge des patients subissant des effets toxiques de nature digestive doit respecter les normes de soins en vigueur, celles-ci pouvant prévoir une surveillance des électrolytes, l'administration d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques ou un rééquilibrage hydroélectrolytique, d'après le tableau clinique.

En cas de colite, l'administration d'un traitement additionnel, notamment par des stéroïdes, pourrait être envisagée selon l'état clinique du patient.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité graves (y compris des réactions et des chocs anaphylactiques) se manifestant, entre autres, par de la dyspnée, des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, de la fièvre ou une tachycardie, ont été signalées pendant les essais cliniques menés sur PIQRAY. Au cours de l'étude clinique de phase III, l'incidence des réactions d'hypersensibilité s'élevait à 16,5 % chez les patients traités par PIQRAY et elle a été jugée grave chez 1,8 % des patients. Les effets indésirables les plus répandus ont été l'hypersensibilité (3,5 %), un œdème facial (2,8 %) et une enflure du visage (2,1 %). Les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques ont été plus fréquentes chez les patients d'origine asiatique que chez les patients d'autres origines ethniques. Des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés chez des patients traités par PIQRAY après la commercialisation du produit (voir la section 8. *EFFETS INDÉSIRABLES*). Il faut mettre fin au traitement par PIQRAY chez les patients qui font une réaction d'hypersensibilité grave et ne pas réessayer ce médicament (voir la section 2. *CONTRE-INDICATIONS*).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller l'apparition d'une hyperglycémie chez les patients.

Tableau 7-1 Schéma de surveillance de la glycémie à jeun

	Schéma recommandé pour la surveillance de la glycémie à jeun et de la concentration d'HbA_{1c} chez tous les patients traités par PIQRAY	**Schéma recommandé pour la surveillance de la glycémie à jeun et de la concentration d'HbA_{1c} chez les patients atteints de diabète, de prédiabète, ayant un IMC ≥ 30 ou âgés ≥ 75 ans, traités par PIQRAY**
Au moment de la sélection, avant la mise en route du traitement par PIQRAY	Mesurer la glycémie à jeun (GAJ) et la concentration d'HbA_{1c}, et optimiser la glycémie	
Après la mise en route du traitement par PIQRAY	Surveiller ou demander au patient de surveiller la glycémie à jeun au moins une fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis toutes les 4 semaines au moins ou quand l'état clinique du patient le justifie, selon les directives d'un professionnel de la santé*	Surveiller ou demander au patient de surveiller la glycémie à jeun plus fréquemment durant les premières semaines de traitement. Continuer ensuite de la surveiller aussi souvent que nécessaire pour traiter l'hyperglycémie, selon les directives d'un professionnel de la santé*
	Surveiller la concentration d'HbA_{1c} tous les 3 mois et si l'état clinique du patient le justifie	
Si une hyperglycémie apparaît après la mise en route du traitement par PIQRAY	Surveiller la glycémie à jeun régulièrement, conformément aux normes de soins locales, au moins jusqu'à ce qu'elle redescende à des valeurs normales	
	Pendant un traitement antidiabétique, continuer de surveiller la glycémie à jeun au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines, selon les directives d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hyperglycémie	

** La surveillance de la glycémie doit être réalisée à la discrétion du médecin traitant et selon l'état clinique du patient.*

Appareil locomoteur

Ostéonécrose de la mâchoire

Lors de l'étude clinique de phase IIII, une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 4 % des patients du groupe traité par PIQRAY et par le fulvestrant, cette affection ayant été grave chez 2 % d'entre eux. Tous ces patients recevaient aussi des bisphosphonates ou des inhibiteurs du ligand du RANK (p. ex., dénosumab), ou en avaient déjà reçu. La prudence s'impose quand PIQRAY et des agents que l'on sait provoquer une ostéonécrose de la mâchoire sont utilisés simultanément ou successivement. Les patients atteints de cette affection ne doivent pas entreprendre un traitement par PIQRAY. Il faut conseiller aux patients de rapporter rapidement l'apparition ou l'aggravation du moindre symptôme buccal (p. ex., déchaussement dentaire, douleur ou enflure, ulcères buccaux qui ne guérissent pas, ou écoulement) pendant leur traitement par PIQRAY. Il convient de procéder à un examen dentaire et de pratiquer toutes les interventions dentaires préventives qui s'imposent avant d'amorcer un traitement par PIQRAY chez les patients présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire, tels que des interventions dentaires effractives, des traitements concomitants, une mauvaise hygiène buccale et des maladies concomitantes.

Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire doivent donner lieu à une prise en charge médicale normale, ce qui comprend le maintien d'une bonne hygiène buccale, la maîtrise de la douleur et le traitement des zones infectées au moyen d'antibiotiques et de rince-bouche à base d'antibiotiques. En outre, les patients doivent avoir une bonne alimentation et boire suffisamment.

Appareil respiratoire

Pneumonite

Des cas de pneumonite, dont des cas graves de pneumopathie inflammatoire ou interstitielle, ont été rapportés dans le cadre des études cliniques. Au cours de l'étude clinique de phase III, une pneumonite a été signalée chez 5 (2 %) des patients traités par PIQRAY (voir la section 8. *EFFETS INDÉSIRABLES*). Il faut conseiller aux patients de rapporter rapidement l'apparition ou l'aggravation du moindre symptôme respiratoire. En pareil cas, ou si un patient est soupçonné de pneumonite, il faut interrompre le traitement par PIQRAY immédiatement et évaluer le patient en conséquence. Des signes et des symptômes respiratoires aspécifiques tels qu'une hypoxie, de la toux, une dyspnée et la présence d'infiltrats interstitiels à la radiographie doivent orienter le diagnostic vers une pneumonite non infectieuse, surtout si une affection infectieuse ou néoplasique et toute autre cause possible ont été écartées grâce aux examens appropriés. Il faut cesser le traitement par PIQRAY définitivement chez les patients atteints de pneumonite confirmée.

Peau

Réactions indésirables cutanées graves

Des cas de réaction indésirable cutanée grave ont été rapportés chez des patients traités par PIQRAY (voir la section 8. *EFFETS INDÉSIRABLES*). Au cours de l'étude clinique de phase III, un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et un érythème polymorphe ont été signalés chez 1 (< 1 %) et 3 (1 %) patients, respectivement. Des cas de syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ont été signalés depuis que ce médicament est commercialisé. Il faut s'abstenir d'avoir recours à PIQRAY chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées graves.

Les patients doivent être mis en garde contre les signes et les symptômes des réactions indésirables cutanées graves (p. ex., un prodrome composé de fièvre, de symptômes pseudo-

grippaux, de lésions aux muqueuses ou d'une éruption cutanée évolutive). Advenant que de tels signes et symptômes se manifestent, il faut interrompre le traitement par PIQRAY jusqu'à ce que la cause en ait été déterminée. Il est recommandé de consulter un dermatologue. Toute réaction indésirable cutanée grave confirmée commande l'arrêt définitif du traitement par PIQRAY. Il convient de s'abstenir de reprendre le traitement par PIQRAY chez les patients ayant déjà été victimes de réactions indésirables cutanées graves. En l'absence de réaction indésirable cutanée grave confirmée, il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement par PIQRAY temporairement ou pour de bon, ou d'en réduire la dose tel qu'il est indiqué dans le Tableau 4-3 Modification de la dose et prise en charge d'une éruption cutanée et de réactions indésirables cutanées graves (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Éruption cutanée

Au cours de l'étude clinique de phase III, une éruption cutanée (dont une éruption cutanée maculopapuleuse, une éruption cutanée maculaire, une éruption cutanée généralisée, une éruption cutanée papuleuse, une éruption cutanée prurigineuse, un eczéma et une dermatite acnéiforme) a été rapportée chez 54 % des patients traités par PIQRAY et du fulvestrant. Elle a été qualifiée d'effet indésirable grave et a commandé l'arrêt du traitement chez 3,5 % et 4,2 % des patients, respectivement. Une éruption cutanée de grade 2 ou plus a été signalée chez 34 % des patients et le délai médian écoulé avant le premier épisode était de 12 jours (extrêmes : 2 et 220 jours). Les éruptions cutanées ont été traitées au moyen d'antihistaminiques, d'une corticothérapie à faible dose administrée localement ou par voie générale et d'une modification de la dose de PIQRAY (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Reproduction

Avant d'entreprendre un traitement par PIQRAY, il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non.

Les femmes aptes à procréer doivent être informées que cet agent peut être nocif pour le développement du fœtus (voir la section 15. *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer et ayant une vie sexuelle active d'utiliser une méthode de contraception efficace (méthode assortie d'un taux de grossesse de moins de 1 %) pendant leur traitement par PIQRAY et pendant au moins 1 semaine après y avoir mis fin. Pour l'heure, nous ignorons si PIQRAY peut nuire à l'efficacité des hormones contraceptives à action générale.

Il faut dire aux hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte, possiblement enceinte ou pourrait le devenir, d'utiliser des condoms pendant leurs rapports sexuels durant toute la durée de leur traitement par PIQRAY et pendant au moins 1 semaine après y avoir mis fin. Il faut aussi informer les hommes traités par PIQRAY qu'ils doivent s'abstenir de donner leur sperme ou de le conserver pendant leur traitement et pendant au moins 1 semaine après y avoir mis fin.

Fertilité

Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'effet de PIQRAY sur la fertilité humaine. Selon les études de toxicité ayant porté sur l'utilisation de doses répétées de PIQRAY chez des animaux, ce médicament peut altérer la fertilité des mâles et des femelles en âge de procréer (voir la section 15. *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). Des effets similaires ont été observés durant les études sur la fertilité menées chez des rats des deux sexes (voir la section 15. *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'utilisation de PIQRAY chez la femme enceinte. Des études sur le développement embryofœtal menées chez des rates et des lapines ont révélé que l'administration d'alpelisib par voie orale pendant l'organogenèse s'était soldée par une hausse des morts *in utero* et de la tératogénicité (voir la section 15. *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). À la lumière des données recueillies chez les animaux et de son mode d'action, PIQRAY peut être nocif pour un fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Il faut s'abstenir d'utiliser PIQRAY pendant la grossesse ou chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace. Si elle tombe enceinte pendant son traitement par PIQRAY, la patiente doit être informée des risques pour son enfant.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Nous ignorons si l'alpelisib passe dans le lait maternel humain ou animal. Nous ne disposons d'aucune donnée sur les effets de l'alpelisib sur les enfants allaités ni sur la production de lait.

Compte tenu des effets indésirables graves que PIQRAY pourrait provoquer chez les enfants allaités, il est déconseillé aux femmes traitées par PIQRAY d'allaiter durant tout leur traitement et pendant 1 semaine au moins après avoir reçu leur dernière dose.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 284 patients traités par PIQRAY et le fulvestrant dans le cadre de l'étude de phase III, 41 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans ou plus et 12 % d'entre eux d'au moins 75 ans. Or, dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité de PIQRAY. Notons toutefois que des réactions défavorables de nature digestive (surtout de la diarrhée et des nausées), une hyperglycémie, une perte pondérale, une hypokaliémie et de la dyspnée ont été rapportées plus souvent chez les sujets âgés.

7.1.5 Origine ethnique

Sur les 284 patients traités par PIQRAY et le fulvestrant dans le cadre de l'étude de phase III, 21 % étaient d'origine asiatique. Or, ces patients ont plus souvent été victimes d'une éruption cutanée, de réactions cutanées graves, de réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie et de

pancréatite que les patients de race blanche.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité globale de PIQRAY repose sur les données tirées de l'étude clinique de phase III réalisée chez 572 patients (571 femmes ménopausées et 1 homme) formant deux cohortes selon qu'ils étaient porteurs ou non d'une mutation du gène *PIK3CA*. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 de manière à recevoir PIQRAY et du fulvestrant ou un placebo et du fulvestrant (groupe témoin). Dans l'ensemble, 284 des 571 patients ayant composé l'effectif analysé pour l'innocuité avaient été traités par PIQRAY en association avec du fulvestrant à la dose initiale recommandée de 300 mg et les 287 autres avaient reçu le placebo et le fulvestrant.

L'exposition des patients à PIQRAY et au fulvestrant a duré 8,2 mois (médiane) tandis que les témoins ont été exposés au placebo et au fulvestrant pendant 5,6 mois.

Presque tous les patients (99,3 %) du groupe traité par PIQRAY et du fulvestrant (vs 92,0 % des témoins) ont éprouvé au moins un effet indésirable, les plus fréquents (signalés à une fréquence d'au moins 20 % et supérieure à celle observée dans le groupe témoin) ayant été les suivants : hyperglycémie, diarrhée, éruption cutanée, nausées, fatigue et asthénie, baisse de l'appétit, stomatite, vomissements et perte pondérale.

Des effets indésirables graves (grade 3 ou 4) ont été signalés plus souvent dans le groupe traité par PIQRAY et du fulvestrant (76 % vs 36 % dans le groupe témoin). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus répandus (signalés à une fréquence d'au moins 2 % et supérieure à celle observée dans le groupe témoin) étaient les suivants : hyperglycémie, éruption cutanée et éruption cutanée maculopapuleuse, diarrhée, hausse de la lipasémie, hypertension artérielle, hypokaliémie, perte pondérale, fatigue et asthénie, anémie, nausées, stomatite, hausse du taux d'alanine aminotransférase, lymphopénie et inflammation des muqueuses.

Deux patients sont morts pendant leur traitement par PIQRAY et du fulvestrant, mais pas des suites de leur maladie sous-jacente (un par arrêt cardio-respiratoire et l'autre, d'un deuxième cancer primitif). Ni l'un ni l'autre n'a été considéré comme ayant un lien avec le traitement par PIQRAY.

La dose de PIQRAY a dû être réduite en raison d'effets indésirables, peu importe leur cause, chez 58 % des patients recevant PIQRAY et du fulvestrant et chez 5 % des témoins. Le traitement par PIQRAY et par le fulvestrant a dû être cessé définitivement en raison d'effets indésirables chez 25 % des patients recevant PIQRAY et du fulvestrant, comparativement à 5 % des patients sous placebo et fulvestrant. Les effets indésirables s'étant le plus souvent soldés par l'abandon du traitement par PIQRAY et par le fulvestrant étaient les suivants : hyperglycémie (6 %), éruption cutanée (3 %), diarrhée (3 %) et fatigue (2 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables répertoriés lors de l'étude clinique de phase III (Tableau 8-1) sont énumérés conformément à la classification des appareils, systèmes et organes définie dans le

MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) et y sont classés en fonction de leur fréquence, les plus répandus étant mentionnés en premier.

Tableau 8-1 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % des sujets du groupe PIQRAY et chez au moins 2 % de plus de sujets que dans le groupe témoin (tous grades confondus) lors de l'étude de phase III SOLAR-1

	PIQRAY et fulvestrant n = 284			Placebo et fulvestrant n = 287		
Effets indésirables	**Tous grades confondus, %**	**Grade 3, %**	**Grade 4, %**	**Tous grades confondus, %**	**Grade 3, %**	**Grade 4, %**
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	10	4	0	5	1	0
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	58	7	0	16	< 1	0
Nausées	45	2	0	22	< 1	0
Stomatite[1]	30	2	0	6	0	0
Vomissements	27	< 1	0	10	< 1	0
Douleur abdominale	17	1	0	11	1	0
Dyspepsie	11	0	0	6	0	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Fatigue[2]	42	5	0	29	1	0
Inflammation des muqueuses	19	2	0	1	0	0
Œdème périphérique	15	0	0	5	< 1	0
Pyrexie	14	< 1	< 1	5	< 1	0
Sécheresse des muqueuses[3]	12	< 1	0	4	0	0
Infections et infestations						
Infection urinaire[4]	10	< 1	0	5	1	0
Examens et analyses						
Perte pondérale	27	4	0	2	0	0
Hausse de la créatininémie	10	2	0	1	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hyperglycémie	65	33	4	10	< 1	< 1
Baisse de l'appétit	36	< 1	0	10	< 1	0
Troubles du système nerveux						
Dysgeusie[5]	18	< 1	0	3	0	0
Céphalée	18	< 1	0	13	0	0

	PIQRAY et fulvestrant n = 284			Placebo et fulvestrant n = 287		
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Éruption cutanée[6]	52	20	0	7	< 1	0
Alopécie	20	0	0	2	0	0
Prurit	18	< 1	0	6	0	0
Sécheresse cutanée[7]	18	< 1	0	4	0	0

Les grades sont définis en fonction de la version 4.03 des CTCAE.
[1] Stomatite : stomatite, ulcère aphteux et ulcère buccal
[2] Fatigue : fatigue, asthénie
[3] Sécheresse des muqueuses : sécheresse buccale, sécheresse des muqueuses et sécheresse vulvovaginale
[4] Infection urinaire : infection des voies urinaires et un seul cas d'urosepsis
[5] Dysgueusie : dysgueusie, agueusie, hypogueusie
[6] Éruption cutanée : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse
[7] Sécheresse cutanée : sécheresse de la peau, peau crevassée, xérose, xérodermie

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables d'importance clinique rapportés chez moins de 10 % des patients du groupe traité par PIQRAY (tous grades confondus), mais plus souvent que dans le groupe témoin sont énumérés ci-dessous.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : lymphopénie (5 %), thrombocytopénie (2 %)

Troubles oculaires : vision trouble (5 %), sécheresse oculaire (4 %)

Troubles gastro-intestinaux : odontalgie (4 %), gingivite (4 %), chéilite (3 %), mal aux gencives (3 %), pancréatite (< 1 %)

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : œdème (6 %)

Troubles immunitaires : hypersensibilité (4 %)

Examens et analyses : hausse de la concentration de gamma-glutamyltransférase (9,5 %), d'alanine aminotransférase (8 %), de lipase (6 %) et d'hémoglobine glyquée (3 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypokaliémie (9,9 %), hypocalcémie (4 %), déshydratation (4 %), acidocétose[1] (< 1 %)

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : spasmes musculaires (7 %), myalgie (7 %), ostéonécrose de la mâchoire (4 %)

Troubles psychiatriques : insomnie (7 %)

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë (5 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumonite[2] (2 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème[3] (6 %), dermatite[4] (4 %), syndrome mains-pieds (2 %), érythème polymorphe (1 %), syndrome de Stevens-Johnson (< 1 %)

Troubles vasculaires : hypertension artérielle (8,5 %), lymphœdème (5 %)

[1] Comprend l'acidocétose diabétique
[2] Comprend la pneumopathie interstitielle
[3] Comprend l'érythème généralisé

[4] Comprend la dermatite acnéiforme

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Tableau 8-2 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire détectées chez au moins 10 % des patients traités par PIQRAY et le fulvestrant, et chez au moins 5 % de plus de sujets que dans le groupe témoin pendant l'étude de phase III SOLAR-1

	PIQRAY plus fulvestrant n = 284			Placebo plus fulvestrant n = 287		
Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire	**Tous grades confondus, %**	**Grade 3, %**	**Grade 4, %**	**Tous grades confondus, %**	**Grade 3, %**	**Grade 4, %**
Paramètres hématologiques						
Baisse de la lymphocytémie	52	7	1	40	5	0
Baisse de l'hémoglobinémie	42	4	0	29	1	0
Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée	21	< 1	0	16	< 1	0
Baisse de la plaquettémie	14	< 1	< 1	6	0	0
Paramètres biochimiques						
Hausse de la glycémie	79	33	5	34	< 1	< 1
Hausse de la créatininémie	67	3	0	25	< 1	0
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	52	10	1	44	8	2
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	44	3	< 1	34	2	0
Hausse de la lipasémie, pancréatique	42	6	1	25	5	1
Baisse de la calcémie corrigée	27	2	< 1	20	< 1	1
Baisse de la glycémie	26	0	< 1	14	0	0
Baisse de la kaliémie	14	5	1	3	< 1	0
Baisse de l'albuminémie	14	0	0	8	0	0
Baisse de la magnésémie	11	< 1	0	4	0	0

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été répertoriés depuis la mise en marché de PIQRAY. Étant donné que ces effets indésirables survenus après la commercialisation du produit ont été signalés de façon volontaire à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : colite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétonique (SHHNC)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Évaluation des interactions médicamenteuses in vitro

L'alpelisib inhibe l'isoenzyme CYP3A4 d'une façon proportionnelle au temps et est un inducteur des cytochromes CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4.

L'alpelisib inhibe la P-gp (glycoprotéine P). Il est peu probable qu'il inhibe les protéines BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) et MRP2 (protéine de multirésistance aux médicaments 2), la BSEP (pompe d'exportation des sels biliaires), l'OATP1B1 (polypeptide 1B1 de transport d'anions organiques), l'OATP1B3 (polypeptide 1B3 de transport d'anions organiques), l'OCT1 (transporteur de cations organiques 1), l'OAT1 (transporteur d'anions organiques 1), l'OAT3 (transporteur d'anions organiques 3), l'OCT2 (transporteur de cations organiques 2), les protéines MATE1 (transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1) et MATE2K (transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 2-K) à des concentrations ayant un intérêt clinique.

L'alpelisib est un substrat du transporteur de la protéine BCRP.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Table 9-1 Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet de PIQRAY sur d'autres médicaments			

Substrats de la CYP3A4, de la CYP2C8, de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP2B6	EC	Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses, aucune interaction pharmacocinétique significative sur le plan clinique n'a été observée lors de l'administration concomitante de doses répétées d'alpelisib à 300 mg avec une dose unique d'un cocktail de substrats sensibles de la CYP3A4 (midazolam), de la CYP2C8 (repaglinide), de la CYP2C9 (warfarine), de la CYP2C19 (oméprazole) et de la CYP2B6 (bupropion). L'administration avec PIQRAY a augmenté l'exposition (ASC) à l'oméprazole (+7 %), au bupropion (+15 %) et au répaglinide (+37 %), mais n'a pas eu d'effet sur l'exposition au midazolam (-1 %). L'ampleur de l'interaction observée n'est pas considérée pertinente sur le plan clinique. L'exposition (ASC) à la S-warfarine et à la R-warfarine a augmenté (de 34 % et de 21 %, respectivement) lors de l'administration avec PIQRAY, mais aucun effet sur le temps de prothrombine n'a été observé; l'ampleur de l'interaction est donc sans importance clinique.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration de PIQRAY en association avec des substrats de la CYP3A4, de la CYP2C8, de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP2B6.
Substrats de la CYP3A4 et de la P-gp	EC	Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'évérolimus (un substrat de la CYP3A4 et de la P-gp) n'ont pas varié de façon significative après qu'il ait été administré avec de l'alpelisib à des patients atteints de tumeurs solides de stade avancé, sa C_{max} ayant augmenté de 11 % et son ASC_{0-24} ayant diminué de 11 %, ce qui n'est pas considéré comme significatif sur le plan clinique.	Il est inutile d'ajuster la dose de PIQRAY lorsqu'il est employé avec des substrats de la CYP3A4 (p. ex., l'évérolimus). Un effet d'importance clinique sur les substrats de la P-gp peut être écarté.
Effet d'autres médicaments sur PIQRAY			

Inducteurs de la CYP3A4	EC	L'administration concomitante de PIQRAY et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 a diminué l'ASC de l'alpelisib (voir la section 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE*), ce qui pourrait nuire à son efficacité. L'administration de 600 mg de rifampicine, un inducteur puissant de la CYP3A4, à raison d'une fois par jour pendant 7 jours, suivie de la prise concomitante d'une dose orale unique de 300 mg de PIQRAY le jour 8, a abaissé la C_{max} de l'alpelisib de 38 % et l'ASC de 57 % chez des adultes en bonne santé (N = 25). L'administration de 600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 15 jours jumelée à une dose quotidienne de 300 mg d'alpelisib des jours 8 à 15 a fait diminuer la C_{max} de l'alpelisib à l'état d'équilibre de 59 % et l'ASC de 74 %.	Il faut éviter d'administrer l'alpelisib en même temps que des inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) et envisager plutôt de recourir à une association médicamenteuse présentant un potentiel minime ou nul d'induction de la CYP3A4 (voir la section 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
Inhibiteurs de la protéine BCRP	Données in vitro	L'administration de PIQRAY avec un inhibiteur de la protéine BCRP (p. ex. la cyclosporine, l'eltrombopag et le lapatinib) peut hausser la concentration d'alpelisib, ce qui peut accroître le risque d'effets toxiques.	Il faut faire preuve de prudence si on utilise des inhibiteurs de la protéine BCRP chez des patients traités par PIQRAY. S'il est impossible d'avoir recours à des agents de rechange, il faut surveiller les patients de près afin de déceler l'intensification des effets indésirables qui risque de se produire quand PIQRAY est employé avec des inhibiteurs de la protéine BCRP.
Agents antiacides	EC	L'administration concomitante de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H2, et d'une seule dose de 300 mg d'alpelisib par voie orale s'est traduite par une diminution de l'absorption et de l'exposition générale à l'alpelisib. Après un repas faible en matières grasses et en calories, l'ASC de sujets ayant pris de la ranitidine a baissé de 21 % et la C_{max}, de 36 % en moyenne. D'après les résultats de l'étude clinique, l'ASC a diminué de 30 % et la C_{max}, de 51 % en moyenne chez des sujets à jeun ayant pris PIQRAY avec de la ranitidine.	PIQRAY peut être administré avec des agents antiacides, puisqu'il doit être pris avec des aliments. Ces derniers exercent un effet plus prononcé sur la solubilité de l'alpelisib que le pH gastrique.

Fulvestrant	EC	Aucun effet du fulvestrant sur l'exposition à l'alpelisib (et vice versa) n'est ressorti des données tirées des essais cliniques menés chez des patients atteints de cancer du sein ayant pris ces deux médicaments de façon concomitante.	S.o.
Médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QTc	EC	Le traitement par PIQRAY est associé à un allongement de l'intervalle QT. Une analyse des données cliniques tirées d'ECG a révélé que l'intervalle QTcF s'était allongé de 8,7 ms (IC à 90 % : de 4,1 à 13,3) en moyenne par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par PIQRAY administré à la dose clinique recommandée (voir la section 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, *Pharmacodynamie*).	Il faut faire preuve de prudence si PIQRAY est utilisé en concomitance avec des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QTc et intensifier la surveillance électrocardiographique des patients lorsque leur tableau clinique l'impose.

Légende : EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'alpelisib et d'aliments a entraîné une augmentation de 77 % de l'ASC de cet agent (voir les sections 10. *PHARMACOLOGIE CLINIQUE* et 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les éventuelles interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les éventuelles interactions avec les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'alpelisib est un inhibiteur de phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K), son activité inhibitrice s'exerçant surtout sur la PI3Kα. Les mutations avec gain de fonction survenant dans le gène codant pour la sous-unité catalytique α des PI3K (PI3Kα encodée par le gène *PIK3CA*) se traduisent par une activation de la PI3Kα et de la voie de signalisation Akt, par une transformation cellulaire et par l'apparition de tumeurs dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Dans des épreuves biochimiques, l'alpelisib a inhibé une forme sauvage de PIK3α (CI_{50} = 4,6 nmol/L) et ses 2 mutations somatiques les plus fréquentes (H1047R et E545K) (CI_{50} = ~4 nmol/L) avec plus de puissance que les isoformes PI3Kδ (CI_{50} = 290 nmol/L) et PI3Kγ (CI_{50} = 250 nmol/L) et a exercé une activité significativement plus faible contre la PI3Kβ (CI_{50} = 1156 nmol/L).

L'alpelisib a inhibé la phosphorylation de cibles d'aval des PI3K, dont l'Akt, dans des lignées de cellules mammaires cancéreuses et a fait preuve d'activité contre celles qui étaient porteuses d'une mutation du gène *PIK3CA*. *In vivo*, l'alpelisib a inhibé la voie PI3K/Akt et ralenti la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes tumorales, y compris des modèles de

cancer du sein. Il a été démontré que l'inhibition des PI3K par l'alpelisib amplifie la transcription des récepteurs des œstrogènes dans les cellules mammaires cancéreuses. L'association de l'alpelisib et du fulvestrant s'est traduite par une activité antitumorale plus prononcée que celle observée avec l'un ou l'autre de ces agents utilisés en monothérapie dans des modèles de xénogreffes issues de lignées de cellules mammaires cancéreuses exprimant des récepteurs des œstrogènes et porteuses d'un gène *PIK3CA* muté.

10.2 Pharmacodynamie

Hyperglycémie

L'hyperglycémie est un effet indésirable cible de l'inhibition de la voie de signalisation des PI3K et le traitement par l'alpelisib peut perturber l'homéostasie glycémique et insulinique. À des concentrations supérieures à 20 µmol/L, l'alpelisib a entraîné une hausse de la glycémie proportionnelle à sa concentration qui s'est soldée par une hyperglycémie malgré l'augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline. Les études non cliniques menées sur cet agent ont révélé que le pancréas est un organe cible secondaire compte tenu des variations dans l'absorption du glucose périphérique.

Allongement de l'intervalle QT_C

In vitro, la CI_{50} de l'alpelisib permettant d'inhiber le canal hERG s'élevait à 9,4 µM dans des cellules rénales embryonnaires humaines soumises à la technique du potentiel imposé (HEK293), ce qui se compare à la C_{max} moyenne (6,8 µM) et correspond à environ 13 fois la C_{max} à l'état libre (0,71 µM), mesurées chez des patients ayant reçu la dose clinique recommandée (300 mg). Aucun effet électrophysiologique d'importance n'a été observé chez le chien.

Aucune étude n'a expressément porté sur l'intervalle QTc. Des électrocardiogrammes (ECG) réalisés dans le cadre d'une étude de phase I ont servi à évaluer l'effet de l'alpelisib sur l'intervalle QTcF. Chez des patients ayant reçu une dose de 300 mg (n = 14), la variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales se chiffrait à 8,7 ms (IC à 90 % : de 4,1 à 13,3) à la C_{max} mesurée à l'état d'équilibre.

10.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib ont été étudiées chez des volontaires sains et des adultes atteints de tumeurs solides. Après l'ingestion d'aliments, la concentration maximale de cet agent (C_{max}) et l'ASC mesurées à l'état d'équilibre ont augmenté de façon proportionnelle entre la dose de 30 mg et celle de 450 mg (soit 0,1 à 1,5 fois la dose recommandée de 300 mg). L'accumulation moyenne de l'alpelisib est multipliée par un facteur allant de 1,3 à 1,5 et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 3 jours qui suivent une administration quotidienne. Chez les adultes ayant pris PIQRAY à 300 mg une fois par jour pendant l'étude SOLAR-1, la C_{max} moyenne de l'alpelisib calculée à l'état d'équilibre s'élevait à 2480 ng/mL et l'ASC_{tau} moyenne, à 33 224 ng*h/mL selon une méthode d'analyse populationnelle. La moyenne géométrique de l'ASC_{inf} a baissé de 37 % chez des volontaires sains et des patients atteints de cancer ayant reçu une seule dose d'alpelisib de 300 mg alors que leur C_{max} était comparable. L'alpelisib est éliminé lentement, soit à une vitesse de 9,4 L/h d'après l'analyse pharmacocinétique populationnelle réalisée après l'ingestion d'aliments. La demi-vie mesurée dans la population, indépendamment de la dose et du facteur temps, était d'environ 9 heures à l'état d'équilibre après administration de 300 mg, une fois par jour.

Tableau 10.1 Paramètres pharmacocinétiques[1] de l'alpelisib mesurés chez des patients porteurs de tumeurs solides (dont un cancer du sein) non à jeun

Dose	C_{max} (ng/mL) (CV, %)	T_{max} (h) (CV, %)	$t_{½}$ (h) (CV, %)	ASC_{tau} (ng*h/mL) (CV, %)	Élimination (L/h) CV	Vd (L) (é.-t., %)
Doses multiples de 300 mg	2480 (23)	6 (4)	9 (3,7)	33 224 (21)	9,4 (19)	121 (35)

[1] Estimations tirées d'un modèle pharmacocinétique appliqué à la population de l'étude de phase III et paramètres pharmacocinétiques obtenus à la dose de 300 mg une fois par jour

Les valeurs indiquées sont des moyennes arithmétiques et des médianes dans le cas du T_{max}.

Absorption : Après l'administration d'alpelisib par voie orale, le délai médian écoulé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) se situait entre 2,0 et 4,0 heures, indépendamment de la dose administrée, du moment où elle l'était et du schéma thérapeutique.

Effet des aliments **:** L'absorption de l'alpelisib est influencée par les aliments. L'administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg d'alpelisib et d'un repas riche en calories et en lipides (985 calories et 58,1 g de lipides) s'est traduite par une augmentation de 73 % et de 84 % de l'ASC_{inf} et de la C_{max}, respectivement. Après un repas faible en calories et en lipides (334 calories et 8,7 g de lipides), elles avaient augmenté de 77 % et de 145 %, respectivement. Aucune différence significative n'est ressortie entre ces deux types de repas pour ce qui est de l'ASC (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Distribution : À l'état d'équilibre, le volume de distribution apparent (V_{SS}/F) de l'alpelisib est théoriquement de 114 L. L'alpelisib se lie aux protéines dans une proportion de 89 % et sa liaison est indépendante de sa concentration.

Métabolisme : *In vitro*, la biotransformation de l'alpelisib en son métabolite, BZG791, se fait surtout par hydrolyse enzymatique et chimique ainsi que, dans une moindre mesure, par hydroxylation médiée par l'isoenzyme CYP3A4. Le métabolite BZG791 représentait de 40 à 45 % environ de la dose, alors que les métabolites médiés par la CYP3A4 et les glucuronides en représentaient environ 15 %. Le reste de la dose, récupéré sous forme inchangée dans les urines et les fèces, a été excrété sous forme d'alpelisib ou d'une portion du médicament non absorbé.

Élimination : Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 400 mg d'alpelisib radiomarqué à des sujets à jeun, 81 % de la dose administrée a été principalement récupérée dans les fèces (36 % sous forme inchangée et 32 % sous la forme du métabolite BZG791) et 14 % dans les urines (2 % sous forme inchangée et 7,1 % sous la forme du métabolite BZG791). L'alpelisib est principalement éliminé par hydrolyse non hépatique à laquelle participent différentes enzymes (estérases, amidases, cholinestérase) et, dans une moindre mesure, par métabolisme médié par l'enzyme CYP3A4 (hydroxylation). La participation de la protéine BCRP à l'excrétion hépatobiliaire ou à la sécrétion intestinale du médicament est considérée comme faible chez l'humain.

Populations et affections particulières

Enfants (moins de 18 ans) : Les caractéristiques pharmacocinétiques de PIQRAY chez les enfants n'ont pas été définies.

Personnes âgées (65 ans et plus) : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'âge n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib. Selon l'analyse des données pharmacocinétiques recueillies chez les sujets de l'étude clinique de phase III, l'élimination de l'alpelisib était de 5 % inférieure chez les sujets ayant 10 ans de plus que la moyenne, l'âge médian se situant à 62 ans (extrêmes : 25 et 87 ans) (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Sexe

L'analyse pharmacocinétique populationnelle a révélé que le sexe n'a aucune influence d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib et qu'à l'état d'équilibre, l'ASC_{0-24} des hommes étaient plus faible de 25 % que celle des femmes.

Poids corporel

Il est ressorti de l'analyse pharmacocinétique populationnelle que le poids corporel n'a eu aucune influence d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib. Selon les estimations, l'ASC_{0-24} obtenue à l'état d'équilibre pour un patient pesant 50 ou 90 kg est respectivement plus élevée de 20 % ou plus faible de 17 % que celle mesurée chez un patient type de 67 kg.

Race/origine ethnique : L'analyse pharmacocinétique populationnelle et une analyse pharmacocinétique tirée d'une étude menée avec un seul agent chez des patients japonais atteints de cancer ont démontré que l'origine ethnique était dénuée de tout effet d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib. Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, la C_{max} mesurée chez les patients japonais était 19 % plus élevée que celle obtenue chez les patients d'autres origines ethniques, tandis que l'ASC était comparable (voir la section 7. *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS. Populations particulières, Origine ethnique*).

Insuffisance hépatique : Des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) ont reçu une seule dose de 300 mg d'alpelisib. Or, comparativement aux valeurs enregistrées chez des patients dont la fonction hépatique était normale, l'ASC_{inf} totale et la C_{max} de l'alpelisib obtenues chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée étaient inférieures de 27 % et de 17 % environ alors que l'ASC_{inf} et la C_{max} de l'alpelisib libre l'étaient de 20 % et de 15 %. Quant aux patients aux prises avec une insuffisance hépatique grave, l'ASC_{inf} totale et la C_{max} de l'alpelisib étaient supérieures de 25 % et de 0 % environ, alors que l'ASC_{inf} et la C_{max} de l'alpelisib libre étaient supérieures de 73 % et de 36 % à celles enregistrées chez des patients dont la fonction hépatique était normale d'après une étude sur l'insuffisance hépatique menée chez des patients non cancéreux. L'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'a eu aucune influence d'importance clinique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib au terme de l'analyse pharmacocinétique populationnelle (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance rénale : Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle menée auprès de 117 patients dont la fonction rénale était normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2)/(CL_{cr} ≥ 90 mL/min), de 108 patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à < 90 mL/min/1,73 m^2)/(CL_{cr} de 60 à < 90 mL/min) et de 45 patients aux prises avec une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à < 60 mL/min/1,73 m^2), l'ASC_{0-24} de l'alpelisib

mesurée à l'état d'équilibre a augmenté de 2 % et de 8 % chez ceux aux prises avec une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport à ceux dont la fonction rénale était normale. Ces augmentations de l'exposition à l'alpelisib sont considérées comme dénuées de portée clinique. L'effet d'une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib reste à définir (voir la section 4. *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Polymorphisme génétique : Les effets éventuels du polymorphisme génétique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'alpelisib n'ont pas été étudiés.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C. Entreposer le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.

PIQRAY doit être rangé hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

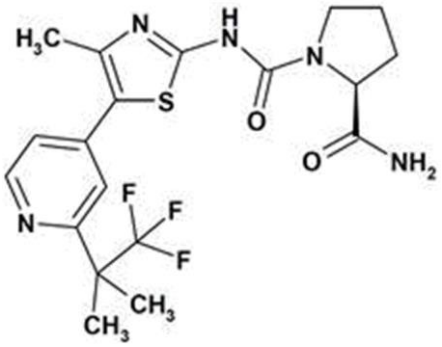
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : alpelisib

Nom chimique : (2S)-1-N-{4-méthyl-5- [2-(1,1,1-trifluoro-2-méthylpropane-2-yl)pyridine-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl} pyrrolidine-1,2-dicarboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{22}F_3N_5O_2S$
441,47

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanchâtre
Solubilité proportionnelle au pH : soluble à un pH faible (acide) et insoluble à un pH élevé (alcalin)

Solvent	Solubilité (mg/mL)
Eau	0,02
pH de 1,0 (HCl à 0,1 N)	3,64
pH de 2,0 (HCl à 0,01 N)	0,42
Tampon pH de 4,0 (acétate)	0,03
Tampon pH de 5,0 (acétate)	0,02
Tampon pH de 6,8 (phosphate)	0,02

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

PIQRAY[MD] (alpelisib) est indiqué en association avec le fulvestrant, pour le traitement de femmes ménopausées ou d'hommes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique porteur d'une mutation du gène *PIK3CA* et exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas HER2 (HER2-), et ayant progressé après un traitement reposant sur une hormonothérapie.

PIQRAY a été évalué au cours d'une étude déterminante de phase III menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle placebo (SOLAR-1) où il a été administré en association avec du fulvestrant à des hommes et à des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein

localement avancé ou métastatique exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) et ayant évolué ou récidivé pendant qu'ils suivaient une hormonothérapie ou après. Ont été écartés de cette étude les patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire, d'une maladie viscérale symptomatique, de métastases évolutives du SNC, de diabète de type I ou de diabète de type II non maîtrisé, d'une cardiopathie non maîtrisée d'importance clinique, ayant récemment subi des incidents cardiaques (p. ex., syndrome du QT long, intervalle QTcF > 450 ms chez les hommes ou > 460 ms chez les femmes) ou encore ayant déjà suivi une chimiothérapie ou suivant simultanément un autre traitement anticancéreux.

Au total, 572 patients atteints d'un cancer du sein et porteurs de récepteurs HR+, mais pas HER2 (HER2-), ont été recrutés dans deux cohortes, l'une réunissant des patients porteurs d'une mutation du gène *PIK3CA* et la deuxième, des patients qui en étaient indemnes, la présence ou l'absence de cette mutation ayant été déterminée au moyen de tests de dépistage réalisés sur des tissus tumoraux. La présence ou l'absence de mutation dans les exons 7, 9 et 20 (exon 7 : C420R; exon 9 : E542K, E545A, E545D [1635G>T seulement], E545G, E545K, Q546E, Q546R; et exon 20 : H1047L, H1047R, H1047Y) du gène *PIK3CA* a été déterminée à l'aide d'un séquençage par PCR en temps réel validé. Dans l'ensemble, 60 % des patients recrutés (n = 341) étaient atteints de tumeurs porteuses d'au moins une mutation du gène *PIK3CA* et 40 % (n = 231) en étaient indemnes.

Les patients de chaque cohorte ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 de manière à recevoir 300 mg de PIQRAY et du fulvestrant ou un placebo et du fulvestrant. Le processus de répartition aléatoire a été effectué après stratification en fonction de la présence de métastases aux poumons ou au foie et des antécédents de traitement par des inhibiteurs de CDK4/6.

Des doses de 300 mg de PIQRAY ou d'un placebo apparié ont été administrées par voie orale une fois par jour tous les jours. Des doses de fulvestrant de 500 mg ont été injectées par voie intramusculaire les 1er et 15e jours du 1er cycle, puis le 1er jour d'un cycle de 28 jours (administration pendant ± 3 jours). Les témoins n'étaient pas autorisés à passer du placebo à PIQRAY pendant l'étude ou quand leur maladie évoluait. Les patients ont été traités tant que leur maladie n'évoluait pas ou jusqu'à ce que des effets indésirables inacceptables se manifestent. Dans l'ensemble, la durée médiane du traitement a été de 8,2 mois dans le groupe traité par PIQRAY et le fulvestrant et de 5,6 mois dans le groupe témoin.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) des patients affligés d'un cancer du sein avancé exprimant un gène *PIK3CA* muté, qui a été déterminée par les investigateurs au moyen de la version v1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Le principal paramètre d'évaluation secondaire de l'étude était la survie globale (SG) au sein de la cohorte de sujets porteurs d'un gène *PIK3CA* muté. La SSP et la SG des patients qui n'étaient pas porteurs d'un gène *PIK3CA* muté, ainsi que le taux de réponse global (TRG) et le taux de bienfait clinique calculé pour chacune des deux cohortes comptaient parmi les autres paramètres d'évaluation secondaires.

Tableau 14-1 – Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la cohorte de sujets porteurs d'un gène *PIK3CA* muté ayant participé à l'étude SOLAR-1 (ensemble

d'analyse intégral)

Variable démographique et pathologique	Alpelisib + fulvestrant n = 169 n (%)	Placebo + fulvestrant n = 172 n (%)	Tous les patients N = 341 n (%)
Âge (ans)			
Médiane (extrêmes)	63,0 (25 et 87)	64,0 (38 et 92)	63,0 (25 et 92)
Catégorie d'âge (ans)			
De 18 à moins de 65 ans	95 (56,2)	89 (51,7)	184 (54,0)
≥ 65 ans	74 (43,8)	83 (48,3)	157 (46,0)
Sexe			
Femmes	168 (99,4)	172 (100)	340 (99,7)
Hommes	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Race			
Blanche	117 (69,2)	109 (63,4)	226 (66,3)
Asiatique	34 (20,1)	40 (23,3)	74 (21,7)
Noire ou afro-américaine	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Autre	8 (4,7)	10 (5,8)	18 (5,3)
Indice fonctionnel de l'ECOG			
0	112 (66,3)	113 (65,7)	225 (66,0)
1	56 (33,1)	58 (33,7)	114 (33,4)
Manquant	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Stratification au moment de la répartition aléatoire			
Présence de métastases pulmonaires ou hépatiques	84 (49,7)	86 (50,0)	170 (49,9)
Antécédents de traitement par un inhibiteur de la CDK4/6	9 (5,3)	11 (6,4)	20 (5,9)
Dernière hormonothérapie subie			
Inhibiteurs de l'aromatase	165 (97,6)	168 (97,7)	333 (97,7)
Traitement anti-œstrogénique	25 (14,8)	29 (16,9)	54 (15,8)
Contexte lors de la dernière hormonothérapie			
Adjuvant	88 (52,1)	89 (51,7)	177 (51,9)
Thérapeutique (métastases)	80 (47,3)	83 (48,3)	163 (47,8)
Hormonorésistance			
De novo[1]	23 (13,6)	22 (12,8)	45 (13,2)
Acquise[2]	120 (71,0)	127 (73,8)	247 (72,4)

Par « dernière hormonothérapie subie », on entend le médicament hormonal administré lors du traitement antérieur.

Hormonorésistance *de novo* ou acquise d'après la définition qu'en donne l'ESMO
[1] Récidive survenant moins de 24 mois après le début d'une hormonothérapie (HT) administrée à titre adjuvant ou évolution de la maladie moins de 6 mois après le début d'un tel traitement sur fond de métastases
[2] Récidive survenant 24 mois ou plus après le début d'une HT administrée à titre adjuvant ou moins de 12 mois après la fin d'un tel traitement, ou évolution de la maladie 6 mois ou plus après le début d'un tel traitement sur fond de métastases.

L'ensemble des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des 341 patients formant la cohorte des porteurs d'une mutation du gène *PIK3CA*, ainsi que leur indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), leur charge tumorale et leurs antécédents de traitement antinéoplasique étaient généralement bien équilibrés entre les groupes de sujets (voir le Tableau 14-1). Au début de l'étude, la maladie avait atteint le stade IV chez 98 % des patients et 69 % d'entre eux présentaient moins de 3 foyers métastatiques. La plupart des patients (74 %) étaient atteints de métastases osseuses accompagnées ou non de métastases touchant d'autres tissus, 23 % étant atteints uniquement des métastases osseuses et 50 %, de métastases au foie ou aux poumons.

Le dernier traitement suivi par presque tous les patients (98 %) était une hormonothérapie (48 % sur fond métastatique et 52 % en contexte adjuvant); 6 % des patients avaient déjà été traités par un inhibiteur de CDK4/6. Une hormonorésistance *de novo* (définition : survenue d'une récidive dans les 24 mois suivant le début d'une hormonothérapie adjuvante ou évolution d'une maladie avancée pas plus de 6 mois après le début d'une hormonothérapie) a été observée chez 13 % des patients, alors qu'une hormonorésistance acquise (définition : survenue d'une récidive 24 mois après l'amorce d'une hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois suivant la fin d'un tel traitement ou encore évolution d'une maladie avancée au bout de 6 mois de traitement par une hormonothérapie) a été observée chez 72 % des patients.

14.2 Résultats de l'étude

Analyse principale

Au moment de l'analyse finale de la SSP (date butoir de collecte des données : 12 juin 2018), l'étude avait atteint son objectif principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'évaluation des investigateurs chez les patients traités par PIQRAY et du fulvestrant, comparativement aux témoins ayant reçu le placebo et du fulvestrant, dans la cohorte de patients porteurs d'un gène *PIK3CA* muté. Selon les estimations, une baisse du risque d'évolution de la maladie et de décès de 35 % a été observée en faveur du traitement par PIQRAY et le fulvestrant. La SSP médiane a été de 5,7 mois (IC à 95 % : de 3,7 à 7,4) dans le groupe placebo et fulvestrant et de 11,0 mois (IC à 95 % : de 7,5 à 14,5) dans le groupe PIQRAY et fulvestrant (RRI = 0,65; IC à 95 % : de 0,50 à 0,85; valeur de *p* unilatérale = 0,00065) (voir le Tableau 14-2 et la Figure 14-1).

Les résultats obtenus pour la SSP ont été confirmés par un comité d'examen indépendant qui a évalué, à l'insu, un sous-groupe formé de 50 % environ des patients de cette cohorte, sélectionnés au hasard. Ces résultats étaient constants d'un sous-groupe à l'autre, qu'ils aient été créés en fonction des facteurs de stratification, des principales caractéristiques démographiques, du traitement antérieur et d'autres facteurs pronostiques tels que les métastases pulmonaires ou hépatiques et les lésions osseuses uniquement (Figure 14-2).

Les analyses n'ont fait ressortir aucun gain au chapitre de la SSP dans la cohorte de patients qui n'étaient pas porteurs d'un gène *PIK3CA* muté (RRI = 0,85; IC à 95 % : de 0,58 à 1,25; valeur de *p* unilatérale = 0,21). C'est pourquoi PIQRAY n'est pas indiqué dans cette population de patients.

Au moment de l'analyse finale de la SSP, les données sur la survie globale étaient encore trop récentes, 92 décès (27 %) ayant été recensés. Le seuil de O'Brien-Fleming préalablement fixé pour mettre fin à l'étude n'avait pas été franchi au moment de la première analyse provisoire de la SG (voir le Tableau 14-2).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au Tableau 14-2, ainsi qu'aux Figures 14-1 et 14-2.

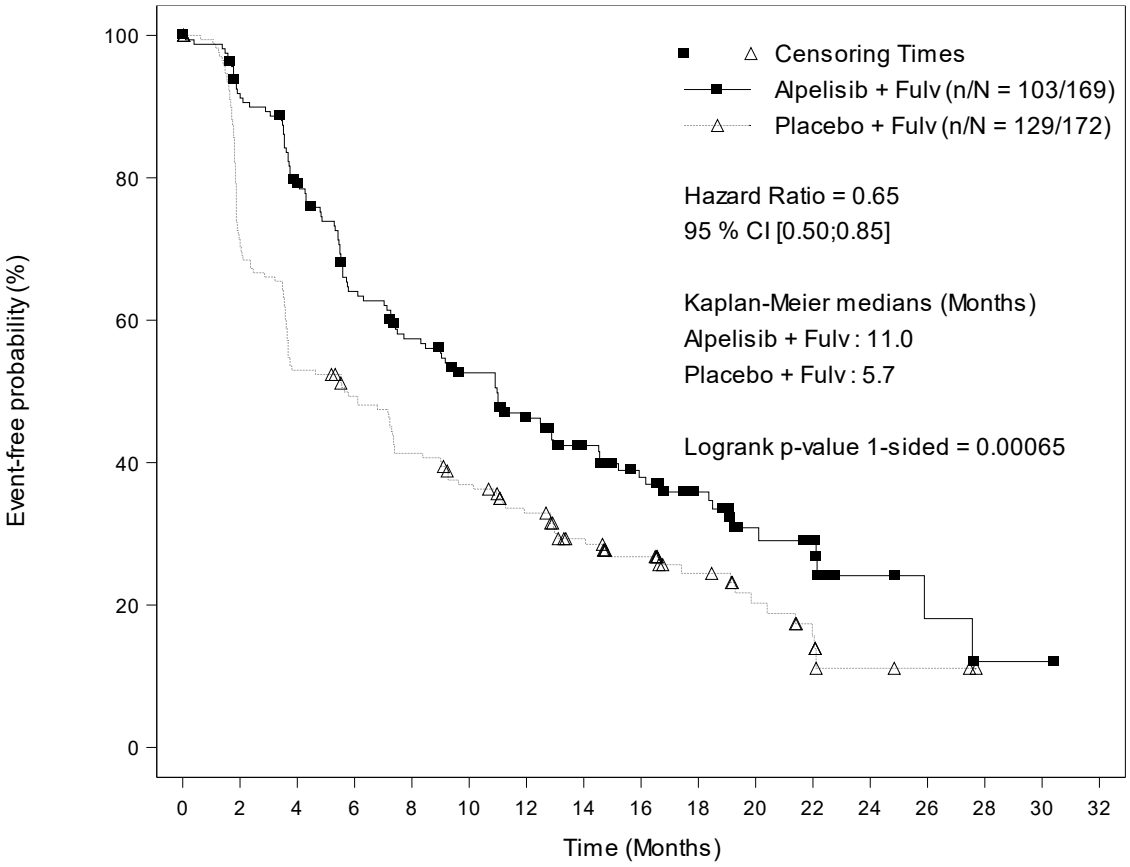
Tableau 14-2 Résultats de l'analyse principale de l'efficacité obtenus dans la cohorte de sujets porteurs d'un gène *PIK3CA* muté, après application de la version 1.1 des critères RECIST, par les investigateurs de l'étude SOLAR-1

	PIQRAY et fulvestrant	**Placebo et fulvestrant**
	n = 169	**n = 172**
Paramètre d'évaluation principal		
Survie sans progression		
N[bre] de cas de SSP – n (%)	103 (60,9)	129 (75,0)
Maladie évolutive	99 (58,6)	120 (69,8)
Décès	4 (2,4)	9 (5,2)
SSP médiane – mois (IC à 95 %)	11,0 (de 7,5 à 14,5)	5,7 (de 3,7 à 7,4)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)[1]	0,65 (de 0,50 à 0,85)	
Valeur de *p* unilatérale	0,00065	
Paramètres d'évaluation secondaires		
Taux de réponse global		
Ensemble d'analyse intégral	**n = 169**	**n = 172**
TRG[2] (IC à 95 %)	26,6 (de 20,1 à 34,0)	12,8 (de 8,2 à 18,7)
TBC[3] (IC à 95 %)	61,5 (de 53,8 à 68,9)	45,3 (de 37,8 à 53,1)
Patients dont la maladie était évaluable au début de l'étude	**n = 126**	**n = 136**
TRG[2] (IC à 95 %)	35,7 (de 27,4 à 44,7)	16,2 (de 10,4 à 23,5)

[1] Le test de Mantel-Haenszel et le modèle des hasards proportionnels de Cox ont été stratifiés en fonction des antécédents de traitement par un inhibiteur de la CDK4/6 et de la présence de métastases hépatiques ou pulmonaires. La valeur de *p* obtenue au test de Mantel-Haenszel a été comparée au seuil de Haybittle-Peto préalablement fixé pour l'arrêt de l'étude (valeur de *p* unilatérale : ≤ 0,0199).
[2] TRG (taux de réponse global) = pourcentage de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle confirmée
[3] TBC (taux de bienfait clinique) = proportion de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle confirmée, une stabilisation de la maladie ou une réponse incomplète/maladie non évolutive pendant au moins 24 semaines

Figure 14-1 Courbe de Kaplan-Meyer de la survie sans progression (SSP) dans la cohorte de patients porteurs d'un gène *PIK3CA* muté, tracée d'après

l'évaluation des investigateurs de l'étude SOLAR-1 (analyse principale)

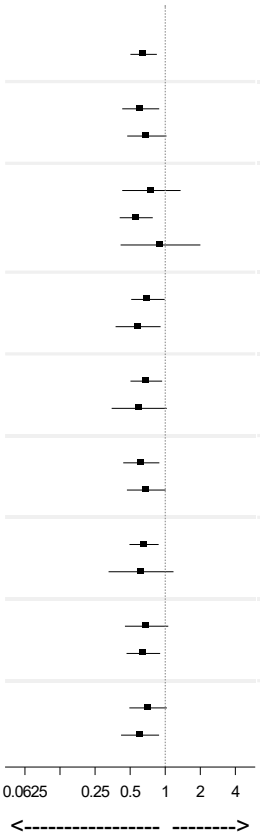


Number of subjects still at risk

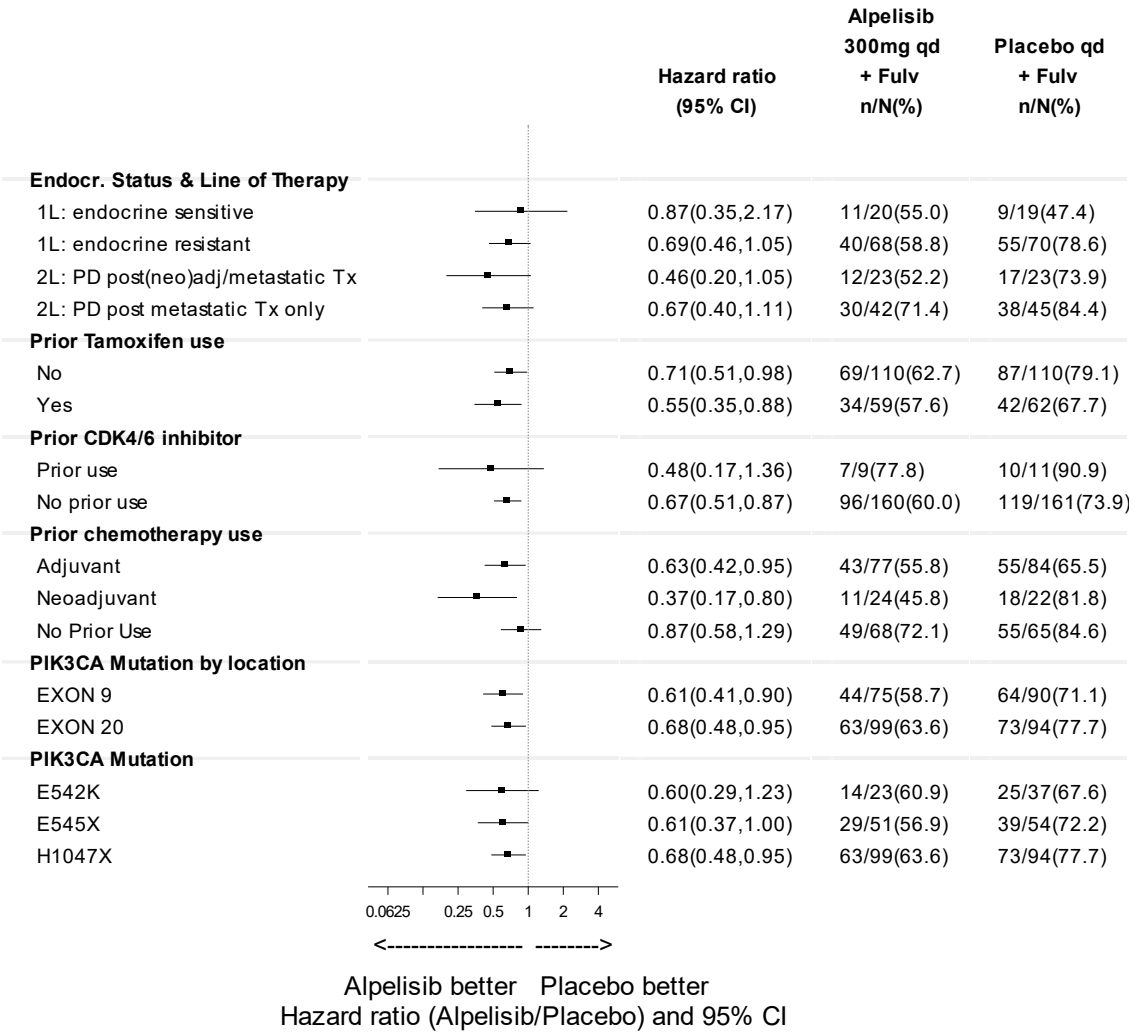
Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Alpelisib + Fulv	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo + Fulv	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

Event-free probability (%)	Probabilité de l'absence de reprises évolutives (%)
Censoring times	Chronologie des censures
Alpelisib + Fulv (n/N = 103/169)	Alpelisib + fulvestrant (n/N = 103/169)
Placebo + Fulv (n/N = 129/172)	Placebo + fulvestrant (n/N = 129/172)
Hazard Ratio =0.65	Rapport des risques instantanés = 0,65
95 % CI [0.50;0.85]	IC à 95 % [de 0,50 à 0,85]
Kaplan Meier medians (Months)	Médianes selon la méthode de Kaplan-Meyer (mois)
Alpelisib + Fulv : 11.0	Alpelisib + fulvestrant : 11,0
Placebo + Fulv : 5.7	Placebo + fulvestrant : 5,7
Logrank p-value 1-sided = 0.00065	Valeur de *p* unilatérale (test de Mantel-Haenszel) : 0,00065
Time (months)	Temps (mois)
Number of subjects still at risk	N^bre de sujets encore vulnérables
Alpelisib + Fulv	Alpelisib + fulvestrant
Placebo + Fulv	Placebo + fulvestrant

Figure 14-2 Graphique en forêt de la SSP créé d'après l'analyse effectuée par les investigateurs à partir des données collectées dans la cohorte de patients porteurs d'un gène *PIK3CA* muté de l'étude SOLAR-1 (analyse principale)



	Hazard ratio (95% CI)	Alpelisib 300mg qd + Fulv n/N(%)	Placebo qd + Fulv n/N(%)
All subjects	0.65(0.50,0.85)	103/169(60.9)	129/172(75.0)
Age (years)			
< 65 Years	0.62(0.43,0.89)	58/95(61.1)	64/89(71.9)
>= 65 Years	0.70(0.47,1.03)	45/74(60.8)	65/83(78.3)
Race			
Asian	0.76(0.43,1.35)	21/34(61.8)	31/40(77.5)
White	0.56(0.41,0.78)	69/117(59.0)	80/109(73.4)
Other	0.91(0.41,2.00)	12/17(70.6)	17/20(85.0)
ECOG performance status			
0	0.71(0.51,0.99)	67/112(59.8)	79/113(69.9)
1	0.58(0.38,0.91)	36/56(64.3)	49/58(84.5)
Estr. & Progest. receptor status			
Both positive	0.69(0.50,0.94)	67/118(56.8)	99/132(75.0)
Positive Negative	0.60(0.35,1.03)	33/46(71.7)	28/38(73.7)
Lung and/or Liver metastases			
Present	0.62(0.44,0.89)	53/84(63.1)	72/86(83.7)
Absent	0.69(0.47,1.01)	50/85(58.8)	57/86(66.3)
Bone lesions only			
No	0.66(0.49,0.88)	85/127(66.9)	108/137(78.8)
Yes	0.62(0.33,1.18)	18/42(42.9)	21/35(60.0)
Visceral disease			
No	0.69(0.45,1.06)	41/76(53.9)	45/72(62.5)
Yes	0.65(0.47,0.90)	62/93(66.7)	84/100(84.0)
Line of adv. anti-cancer trt			
First Line	0.71(0.49,1.03)	51/88(58.0)	64/89(71.9)
Second Line	0.61(0.42,0.89)	50/79(63.3)	65/82(79.3)



	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Alpelisib à 300 mg 1 f.p.j. et fulvestrant n/N (%)	Placebo 1 f.p.j. et fulvestrant n/N (%)
Tous les sujets	0,65 (de 0,50 à 0,85)	103/169 (60,9)	129/172 (75,0)
Âge (ans)			
< 65 ans	0,62 (de 0,43 à 0,89)	58/95 (61,1)	64/89 (71,9)
≥ 65 ans	0,70 (de 0,47 à 1,03)	45/74 (60,8)	65/83 (78,3)
Origine ethnique			
Asiatique	0,76 (de 0,43 à 1,35)	21/34 (61,8)	31/40 (77,5)
Blanche	0,56 (de 0,41 à 0,78)	69/117 (59,0)	80/109 (73,4)
Autre	0,91 (de 0,41 à 2,00)	12/17 (70,6)	17/20 (85,0)
Indice fonctionnel de l'ECOG			
0	0,71 (de 0,51 à 0,99)	67/112 (59,8)	79/113 (69,9)
1	0,58 (de 0,38 à 0,91)	36/56 (64,3)	49/58 (84,5)
Récepteurs des œstrogènes et de la progestérone			
Positifs dans les 2 cas	0,69 (de 0,50 à 0,94)	67/118 (56,8)	99/132 (75,0)
Négatifs dans les 2 cas	0,60 (de 0,35 à 1,03)	33/46 (71,7)	28/38 (73,7)
Métastases aux poumons ou au foie			
Oui	0,62 (de 0,44 à 0,89)	53/84 (63,1)	72/86 (83,7)
Non	0,69 (de 0,47 à 1,01)	50/85 (58,8)	57/86 (66,3)
Lésions osseuses seulement			

	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Alpelisib à 300 mg 1 f.p.j. et fulvestrant n/N (%)	Placebo 1 f.p.j. et fulvestrant n/N (%)
Non	0,66 (de 0,49 à 0,88)	85/127 (66,9)	108/137 (78,8)
Oui	0,62 (de 0,33 à 1,18)	18/42 (42,9)	21/35 (60,0)
Maladie viscérale			
Non	0,69 (de 0,45 à 1,06)	41/76 (53,9)	45/72 (62,5)
Oui	0,65 (de 0,47 à 0,90	62/93 (66,7)	84/100 (84,0)
Quantième traitement d'un cancer avancé			
Première intention	0,71 (de 0,49 à 1,03)	51/88 (58,0)	64/89 (71,9)
Deuxième intention	0,61 (de 0,42 à 0,89)	50/79 (63,3)	65/82 (79,3)
Situation hormonale et quantième de traitement			
1re int. : hormonosensible			
1re int. : hormonorésistant	0,87 (de 0,35 à 2,17)	11/20 (55,0)	9/19 (47,4)
2e int. : traitement post(néo)adj contre un cancer métastatique ou évolutif	0,69 (de 0,46 à 1,05)	40/68 (58,8)	55/70 (78,6)
2e int. : traitement postérieur contre un cancer métastatique seulement après évolution	0,46 (de 0,20 à 1,05)	12/23 (52,2)	17/23 (73,9)
	0,67 (de 0,40 à 1,11)	30/42 (71,4)	38/45 (84,4)
Antécédents de traitement par le tamoxifène			
Non	0,71 (de 0,51 à 0,98)	69/110 (62,7)	87/110 (79,1)
Oui	0,55 (de 0,35 à 0,88)	34/59 (57,6)	42/62 (67,7)
Antécédents de traitement par un inhibiteur de CDK4/6			
Oui	0,48 (de 0,17 à 1,36)	7/9 (77,8)	10/11 (90,9)
Non	0,67 (de 0,51 à 0,87)	96/160 (60,0)	119/161 (73,9)
Antécédents de chimiothérapie			
Adjuvante	0,63 (de 0,42 à 0,95)	43/77 (55,8)	55/84 (65,5)
Néo-adjuvante	0,37 (de 0,17 à 0,80)	11/24 (45,8)	18/22 (81,8)
Aucun antécédent	0,87 (de 0,58 à 1,29)	49/68 (72,1)	55/65 (84,6)
Emplacement de la mutation du gène *PIK3CA*			
EXON 9	0,61 (de 0,41 à 0,90)	44/75 (58,7)	64/90 (71,1)
EXON 20	0,68 (de 0,48 à 0,95)	63/99 (63,6)	73/94 (77,7)
Mutation du gène *PIK3CA*			
E542K	0,60 (de 0,29 à 1,23)	14/23 (60,9)	25/37 (67,6)
E545X	0,61 (de 0,37 à 1,00)	29/51 (56,9)	39/54 (72,2)
H1047X	0,68 (de 0,48 à 0,95)	63/99 (63,6)	73/94 (77,7)
	0,0625 0,25 0,5 1 2 4		
	À l'avantage de l'alpelisib	À l'avantage du placebo	
	Rapport des risques instantanés (alpelisib/placebo) et IC à 95 %		

Les « X » indiquent les multiples variations possibles dans les acides aminés; E545X (E545A, E545D, E545G, E545K), H1047X (H1047Y, H1047R, H1047L)

Analyse finale de la SG

Au moment de l'analyse finale de la SG (date butoir de collecte des données : 23 avril 2020), l'étude n'avait pas atteint son objectif secondaire clé. La SG médiane s'établissait à 31,4 mois (IC à 95 % : de 26,8 à 41,3) dans le groupe placebo et fulvestrant et à 39,3 mois (IC à 95 % : de 34,1 à 44,9) dans le groupe PIQRAY et fulvestrant [RRI = 0,86 (IC à 95 % : de 0,64 à 1,15);

valeur de *p* unilatérale = 0,15 non significative sur le plan statistique]. Les résultats de l'analyse finale de la SG sont résumés au Tableau 14-3.

Tableau 14-3 – Résultats de l'analyse finale de la SG obtenus dans la cohorte de patients porteurs d'un gène *PIK3CA* muté ayant participé à l'étude SOLAR-1

	PIQRAY et fulvestrant	Placebo et fulvestrant
	N = 169	N = 172
Paramètre d'évaluation secondaire		
Survie globale		
N^{bre} de cas, SG – n (%)	87 (51,5)	94 (54,7)
SG médiane – mois (IC à 95 %)	39,3 (de 34,1 à 44,9)	31,4 (de 26,8 à 41,3)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)[1]	0,86 (de 0,64 à 1,15)	
Valeur de *p* unilatérale[2]	*p* = 0,15	

[1] Le test de Mantel-Haenszel et le modèle des hasards proportionnels de Cox ont été stratifiés en fonction des antécédents de traitement par un inhibiteur de la CDK4/6 et de la présence de métastases hépatiques ou pulmonaires.
[2] La valeur de *p* a été comparée au seuil d'efficacité de O'Brien-Fleming préalablement fixé (valeur de *p* unilatérale ≤ 0,0161) et ne s'est pas révélée significative.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'alpelisib a été évalué dans le cadre d'études pharmacologiques d'innocuité, d'études toxicologiques ayant porté sur des doses uniques et des doses répétées, d'études de génotoxicité et d'études de phototoxicité.

Toxicologie générale

Les études ayant porté sur la toxicité de doses répétées ont montré que les effets toxiques exercés par l'alpelisib avaient majoritairement un lien avec l'activité pharmacologique de cet agent, un inhibiteur spécifique de l'isoforme p110α de la voie de la PI3K, notamment son influence sur l'homéostasie glycémique qui se traduit par une hyperglycémie et un risque d'élévation de la pression artérielle.

La moelle osseuse, les organes hématopoïétiques, les organes lymphoïdes, le pancréas, les organes reproducteurs des deux sexes et les muqueuses du tube digestif se sont révélés les principaux organes cibles touchés par des effets indésirables, ces derniers étant généralement

réversibles à l'arrêt du traitement. Lors d'études exploratoires menées chez le rat, on a observé des lésions cutanées inflammatoires secondaires à l'activation des lymphocytes T.

Carcinogénicité

L'alpelisib n'a été soumis à aucune étude de carcinogénicité.

Génotoxicité

L'alpelisib ne s'est pas révélé mutagène dans un *test de réversion bactérien* (*test d'Ames*). Il ne s'est pas non plus révélé aneugène ni clastogène lors des épreuves du micronoyau sur des cellules humaines et des essais d'aberration chromosomique *in vitro*. Par ailleurs, il s'est révélé non génotoxique lors d'une épreuve du micronoyau réalisée *in vivo* chez le rat.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Études sur le développement embryofœtal

Au cours d'études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, des femelles gestantes ont reçu par voie orale des doses d'alpelisib pouvant aller jusqu'à 30 mg/kg/jour durant la période d'organogenèse.

Chez la rate, l'administration de 30 mg/kg/jour d'alpelisib par voie orale, soit une exposition qui correspond environ à 3,2 fois (d'après l'ASC) celle observée chez les humains ayant reçu la dose maximale recommandée de 300 mg, a été associée à une perte ou à une stagnation pondérale, à une faible prise alimentaire et à une mort embryonnaire. L'administration de doses de 10 mg/kg/jour, soit une exposition environ 0,9 fois plus faible que celle observée chez les humains ayant reçu la dose maximale recommandée, a eu les effets suivants : faible gain pondéral chez les rates, hausse de l'incidence des cas de dilatation des ventricules du cerveau chez les fœtus, poids fœtal plus faible, baisse de l'ossification osseuse et hausse de l'incidence des cas de malformation du squelette.

Chez le lapin, l'administration d'alpelisib à raison de 25 mg/kg/jour ou plus a entraîné une perte pondérale et une baisse de la prise alimentaire chez les lapines. À la dose de 15 mg/kg/jour, une perte pondérale légère et passagère a été observée. Aux doses de 15 mg/kg/jour ou plus, les chercheurs ont objectivé une hausse des décès et des malformations embryofœtales, surtout de la tête et de la queue, associée à une augmentation de la glycémie chez les lapines. Une baisse du poids fœtal moyen a été enregistrée à la dose de 25 mg/kg/jour. Chez le lapin, la dose de 15 mg/kg/jour équivaut à environ 5,5 fois (d'après l'ASC) l'exposition obtenue chez les humains avec la dose maximale recommandée.

Études sur la fertilité

Des études toxicologiques d'une durée maximale de 13 semaines réalisées avec des doses répétées d'alpelisib ont permis de constater certains effets indésirables touchant des organes reproducteurs femelles et mâles, notamment une atrophie vaginale et des variations du cycle œstral chez la rate à des doses de 6 mg/kg/jour ou plus (soit une exposition équivalant à 0,5 fois environ celle observée chez les humains ayant pris la dose recommandée de 300 mg/jour [d'après l'ASC]) et une atrophie prostatique chez le chien à des doses de 15 mg/kg/jour ou plus (soit une exposition équivalant à 2,8 fois environ celle observée chez les humains ayant reçu la dose recommandée de 300 mg [d'après l'ASC]). De façon générale, les effets observés ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Des effets similaires ont été observés durant deux études sur la fertilité menées chez des rats des deux sexes, les mâles ayant été traités pendant 12 à 14 semaines (et accouplés à des femelles non traitées) et les femelles, pendant environ 5 semaines (et accouplées à des mâles non traités). Chez les rates soumises à des doses de 20 mg/kg/jour (soit une exposition estimée

[d'après l'ASC] d'environ 2,0 fois celle observée chez les humains ayant reçu la dose recommandée de 300 mg), une augmentation des pertes avant et après l'implantation a contribué à réduire le nombre de foyers de nidation et d'embryons vivants. La dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la fertilité s'est établie à 10 mg/kg/jour chez les femelles qui avaient subi une exposition [d'après l'ASC] égale ou inférieure à la dose de 300 mg recommandée chez l'humain. Chez les mâles, la dose de 10 mg/kg/jour a entraîné une réduction du poids des glandes accessoires (vésicules séminales, prostate) corrélée par examen microscopique avec une atrophie et/ou une réduction de la sécrétion dans la prostate et les vésicules séminales, respectivement. Les paramètres de fertilité masculine n'ont pas été affectés à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour. Les paramètres de la fertilité n'ont pas été altérés chez les mâles ayant reçu des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour.

Aucune donnée toxicocinétique n'a été recueillie dans l'une et l'autre des deux études sur la fertilité, les paramètres toxicocinétiques de l'alpelisib chez les rats étant déjà suffisamment connus.

Phototoxicité

L'alpelisib n'a fait preuve d'aucun pouvoir phototoxique d'intérêt dans le cadre d'une épreuve de phototoxicité menée *in vitro* sur une lignée de fibroblastes 3T3 de souris Balb/c.

Toxicité juvénile

Aucune étude de ce type n'a été menée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPIQRAYMD

Comprimés d'alpelisib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PIQRAYMD** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PIQRAY**.

Votre cancer du sein sera traité avec PIQRAY et un autre médicament appelé *fulvestrant*. Veuillez lire le feuillet de renseignements de cet autre médicament en plus de celui-ci.

Mises en garde et précautions importantes

PIQRAY peut causer :

- de **graves réactions allergiques** (réactions anaphylactiques), comme l'enflure du visage, la difficulté à respirer, des bouffées de chaleur, une éruption cutanée, de la fièvre ou des battements rapides du cœur
- de graves réactions cutanées
  - **syndrome de Stevens-Johnson** (un type d'éruption cutanée sévère)
  - **syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)** (un type de réaction cutanée sévère qui peut affecter un ou plusieurs organes)
  - **érythème polymorphe** (une réaction allergique cutanée)
- des **taux élevés** d'acides dans le sang (**acidocétose diabétique**) ou de sucre dans le sang (**hyperglycémie**) entraînant des complications (**syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétonique [SHHNC]**). L'acidocétose peut être mortelle. Vous devrez vous soumettre à des analyses de sang avant et régulièrement pendant le traitement par PIQRAY, afin de déterminer si votre taux de sucre dans le sang nécessite un traitement.
- des **problèmes aux poumons** (**pneumonite**) (une inflammation des tissus des poumons)

Ces symptômes sont énumérés dans le tableau intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre » à la fin du présent feuillet.

Pourquoi utilise-t-on PIQRAY?

PIQRAY est un médicament qui est employé pour traiter les femmes ménopausées et les hommes dont le cancer du sein s'est propagé dans d'autres parties de l'organisme. Leur cancer du sein doit être porteur de récepteurs hormonaux positifs et d'une mutation génétique particulière (*PIK3CA*). PIQRAY doit être utilisé :

- en association avec un autre médicament contre le cancer du sein, le fulvestrant. Cette association est employée dans les cas où le cancer du sein s'aggrave malgré l'administration de traitements antérieurs.

Comment PIQRAY agit-il?

L'alpelisib, l'ingrédient médicinal contenu dans PIQRAY, appartient à la famille des inhibiteurs de kinase. Il agit en empêchant la division et la croissance de certaines cellules cancéreuses. Lorsqu'il est administré avec du fulvestrant, PIQRAY peut ralentir la croissance et la prolifération de certaines cellules du cancer du sein.

Quels sont les ingrédients de PIQRAY?
Ingrédient médicinal : alpelisib
Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, mannitol, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylèneglycol (PEG), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et talc.

PIQRAY est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Comprimés dosés à 50 mg, à 150 mg et à 200 mg

Ne pas utiliser PIQRAY si :
- vous êtes allergique à l'alpelisib, à n'importe quel autre ingrédient de ce médicament ou à n'importe quelle composante de son emballage.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PIQRAY, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer une bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :
- si vous êtes, ou avez déjà été, atteint de diabète ou de prédiabète (taux élevé de sucre dans le sang);
- si vous avez ou avez déjà présenté une maladie grave de la peau comme :
    - le syndrome de Stevens-Johnson, un type d'éruption cutanée grave;
    - le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, un type de réaction cutanée grave pouvant toucher au moins un organe;
    - un érythème polymorphe, une réaction cutanée de type allergique;
- si vous êtes, ou avez déjà été, atteint d'ostéonécrose de la mâchoire (os de la mâchoire exposé).

Autres mises en garde

PIQRAY peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :
- **Diarrhée, nausées et vomissements graves :** votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il se peut qu'il vous prescrive des médicaments pour traiter ces symptômes.
- **Colite**, inflammation du côlon (gros intestin) : si vous souffrez de douleurs abdominales et que vous constatez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, il se peut que vous fassiez une colite. Consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.
- **Ostéonécrose de la mâchoire** (os de la mâchoire exposé) : PIQRAY peut causer une ostéonécrose de la mâchoire. Vous pourriez devoir subir un examen dentaire avant de commencer votre traitement afin d'évaluer l'état de santé de votre mâchoire.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir davantage sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme :

- Ne prenez pas PIQRAY si vous êtes enceinte ou en mesure de le devenir, et que vous n'utilisez pas un moyen de contraception extrêmement efficace.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devrez utiliser un moyen contraceptif extrêmement efficace pendant tout votre traitement par PIQRAY et pendant au moins 1 semaine après avoir pris votre dernière dose de ce médicament.
- Vous devrez éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par PIQRAY, car ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous tombez enceinte ou croyez l'être pendant votre traitement par PIQRAY, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, votre médecin vous fera subir un test de grossesse avant que vous commenciez votre traitement par PIQRAY.
- Nous ignorons si PIQRAY passe dans le lait maternel. Abstenez-vous d'allaiter durant votre traitement par PIQRAY et pendant au moins 1 semaine après avoir pris votre dernière dose de ce médicament. Pour connaître le meilleur moyen de nourrir votre enfant pendant cette période, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous êtes un homme :

- Il vous faudra utiliser un moyen contraceptif extrêmement efficace pendant votre traitement par PIQRAY et durant au moins 1 semaine après que vous aurez pris votre dernière dose de ce médicament si :
    - votre partenaire est enceinte ou pourrait l'être, ou pourrait le devenir.
- Pendant tout votre traitement par PIQRAY et durant au moins 1 semaine après avoir pris votre dernière dose, vous devrez vous abstenir de donner votre sperme ou de le conserver.

Fertilité – que vous soyez un homme ou une femme : PIQRAY pourrait vous empêcher de concevoir un enfant plus tard.

Autres groupes de patients :

- **Les enfants (18 ans ou moins)** ne doivent pas être traités par PIQRAY.
- **Les adultes de 65 ans ou plus** risquent plus que d'autres d'éprouver certains effets secondaires :
    - de la diarrhée, des nausées, une perte de poids, un essoufflement, une baisse du taux de potassium et une augmentation du taux de sucre dans le sang.
- **Les personnes d'origine asiatique** peuvent être prédisposées à certains effets secondaires :
    - des réactions cutanées et allergiques graves, une éruption cutanée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec PIQRAY :

- l'eltrombopag, utilisé pour lutter contre des taux trop bas de plaquettes sanguines;
- le lapatinib, employé pour traiter certains types de cancer du sein;
- le pantoprazole, utilisé pour réduire la quantité d'acide produite par l'estomac ou pour atténuer les brûlures d'estomac;

- la ranitidine, employée pour traiter les brûlures d'estomac;
- la cyclosporine, servant à empêcher le rejet du greffon dans les cas de transplantation d'organe;
- la warfarine, qui empêche la formation de caillots dans le sang;
- les médicaments appelés « inducteurs puissants de la CYP3A4 », entre autres :
    - la rifampicine, employée pour traiter des maladies du poumon;
    - l'apalutamide, l'enzalutamide et le mitotane, utilisés pour traiter divers types de cancer;
    - la carbamazépine et la phénytoïne, employées pour traiter les crises convulsives
    - le millepertuis, une herbe médicinale souvent utilisée pour traiter la dépression.
- les médicaments qui allongent l'intervalle QT (un problème du rythme cardiaque) dont, entre autres :
    - l'ondansétron, qui est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements;
    - l'érythromycine, la clarithromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine
        - qui sont employées pour lutter contre les infections bactériennes (antibiotiques)
- les médicaments contre le diabète. Respectez toujours les instructions de votre professionnel de la santé concernant la prise de ces médicaments pendant votre traitement par PIQRAY.

Si vous vous demandez si votre médicament fait partie de la liste ci-dessus, consultez votre professionnel de la santé.

Pendant votre traitement par PIQRAY, vous devez également informer votre médecin de tout nouveau médicament qui vous est prescrit.

Comment prendre PIQRAY :

- Ne prenez PIQRAY que sous la supervision d'un médecin qui sait comment utiliser les médicaments contre le cancer.
- Prenez vos comprimés PIQRAY exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé. Un autre médicament, le fulvestrant, vous sera aussi administré pendant votre traitement par PIQRAY.
- Prenez PIQRAY une fois par jour, à la même heure, immédiatement après avoir mangé.
- Avalez les comprimés PIQRAY entiers. Il ne faut pas croquer, écraser, ni couper les comprimés.
- Ne prenez pas les comprimés PIQRAY s'ils sont cassés, fissurés ou endommagés.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de PIQRAY, ne prenez pas une autre dose cette journée-là. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain.
- Ne dépassez pas la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne changez pas la dose de PIQRAY qui vous a été prescrite ni l'horaire auquel vous la prenez, sauf si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé. Il se peut qu'il vous conseille de réduire votre dose, de sauter une dose ou de mettre fin à votre traitement en raison de votre état de santé actuel, si vous prenez d'autres médicaments en particulier ou si vous éprouvez certains effets secondaires.

Dose habituelle :
Adultes :

- **Dose initiale de 300 mg :** deux comprimés de 150 mg une fois par jour

Dose habituelle réduite :
Adultes :
- **Dose quotidienne de 250 mg :** un comprimé de 200 mg et un comprimé de 50 mg, une fois par jour
- **Dose quotidienne de 200 mg :** un comprimé de 200 mg une fois par jour

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de PIQRAY, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Montrez-leur l'emballage de PIQRAY. Un traitement médical pourrait être nécessaire.

Dose oubliée :
- Quand vous vous rendez compte de votre oubli, si vous êtes en retard de moins de 9 heures, mangez quelque chose et prenez la dose oubliée, puis prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.
- Si vous avez dépassé 9 heures, sautez la dose ce jour-là et prenez votre dose de PIQRAY à l'heure habituelle le lendemain.
- Ne prenez pas deux doses pour compenser celle que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PIQRAY?
Pendant votre traitement par PIQRAY, vous pourriez ressentir des effets secondaires différents de ceux qui sont énumérés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :
- Maux de tête
- Fatigue, difficulté à dormir
- Goût inhabituel des aliments
- Perte d'appétit
- Indigestion
- Mal de dents ou douleur aux gencives
- Lèvres gercées ou fendillées
- Peau sèche ou gercée
- Vision floue, sécheresse des yeux
- Douleur musculaire
- Perte de cheveux ou de poils

Il se peut que PIQRAY entraîne des anomalies dans les résultats de vos analyses de sang. Votre professionnel de la santé vous fera subir certains examens avant et pendant votre traitement, notamment des analyses servant à mesurer votre taux de sucre et d'électrolytes (potassium, calcium). Des analyses plus fréquentes pourraient être nécessaires. Si les résultats de vos analyses sont anormaux et que vous avez besoin d'un traitement contre ces effets secondaires, votre professionnel de la santé vous en informera.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Lésion rénale aiguë (problèmes graves aux reins) : envie d'uriner moins fréquente ou urines moins abondantes que d'habitude, enflure des jambes, des chevilles et autour des yeux, fatigue, confusion, nausées, convulsions, douleur à la poitrine			√
Anémie (taux faible de globules rouges) : fatigue, faiblesse, pâleur de la peau	√		
Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, maux d'estomac, perte d'appétit, brûlures d'estomac, gonflement de l'abdomen ou ballonnements, indigestion	√		
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif intense, fréquente envie d'uriner, urines plus abondantes qu'à l'habitude, amaigrissement en dépit d'une augmentation de l'appétit		√	
Stomatite (ulcères dans la bouche ou inflammation de la bouche) ou **inflammation des muqueuses** (inflammation des surfaces humides du corps) : rougeur, irritation ou enflure de la bouche, des lèvres ou des gencives	√		
Infection urinaire (infection de l'appareil urinaire) : envie d'uriner fréquente et émission d'urine douloureuse, douleur pelvienne, urine très odorante, urine trouble		√	
COURANT			
Déshydratation (quantité insuffisante d'eau dans le corps) : soif, baisse de la quantité de sueur et d'urine, sécheresse de la bouche	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Érythème polymorphe (réaction cutanée allergique) : plaques de peau saillantes, rouges ou violacées, pouvant avoir des cloches ou des croûtes au centre et pouvant provoquer des démangeaisons ou une sensation de brûlure légères, peut aussi provoquer une enflure des lèvres.			√
Hypertension (tension artérielle élevée) : mal de tête, fatigue, étourdissements, acouphènes, enflure au froid, saignements de nez, pouls très rapide ou palpitations cardiaques, essoufflement	√		
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) : crampes	√		
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse et spasmes musculaires, battements de cœur irréguliers	√		
Lymphopénie (faible taux de globules blancs dans le sang) : fièvre, toux, écoulement nasal, enflure des ganglions, douleur aux articulations, éruption cutanée, sueurs nocturnes, perte de poids	√		
Ostéonécrose de la mâchoire (os de la mâchoire exposé) : douleur, enflure ou engourdissement de la mâchoire, sensation de lourdeur dans la mâchoire ou déchaussement d'une dent		√	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (aussi appelée *syndrome main-pied*) : rougeur et/ou enflure et desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, picotement et douleur cuisante aux pieds		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Pneumonite non infectieuse et pneumonie (inflammation des poumons) : problèmes respiratoires récents ou différents, comme une respiration difficile, douloureuse ou rapide, de la toux, une douleur à la poitrine en respirant, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, ou le hoquet			√
Réaction allergique grave : éruption cutanée avec de petites bosses rouges, fièvre, démangeaisons, enflure généralisée (y compris le visage) essoufflement, battements de cœur irréguliers			√
Thrombopénie (faible taux de plaquettes) : tendance à se faire des bleus ou à saigner facilement		√	
RARE			
Acidocétose (taux élevé d'acide dans le sang) : respiration difficile, nausées, vomissements			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense dans le haut de l'abdomen			√
Syndrome de Stevens-Johnson ou érythème polymorphe, ou syndrome de Lyell (réaction cutanée grave) : rougeur et desquamation de la peau, cloques sur la peau ou à l'intérieur des lèvres, de la bouche et des voies nasales, autour des yeux et sur les organes génitaux, accompagnées d'urticaire, de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs musculaires ou d'une enflure des ganglions			√
INCONNU			
Œdème de Quincke (type de réaction d'hypersensibilité qui provoque une enflure des tissus situés sous la peau) : enflure du visage et/ou de la gorge, difficulté à respirer			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Colite (inflammation de l'intestin) : diarrhée, douleur abdominale intense, présence de sang ou de mucus dans les selles			√
Syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (réaction cutanée grave qui peut toucher au moins un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions, sensation d'avoir la grippe, enflure du visage, jaunissement possible de la peau et des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, envie d'uriner moins fréquente et urines moins abondantes			√
Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétonique (SHHNC, une complication découlant d'un taux élevé de sucre dans le sang) : Confusion, sécheresse de la bouche, sécheresse ou rougeur de la peau, nausées, vomissements, fatigue, besoin d'uriner souvent, soif.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Conserver ce médicament dans son emballage d'origine et à l'abri de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PIQRAY :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou du fabricant (www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 1 novembre 2023

PIQRAY est une marque déposée.