

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 50 mg comprimé pelliculé
Piqray 150 mg comprimé pelliculé
Piqray 200 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Piqray 50 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'alpelisib.

Piqray 150 mg comprimés pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'alpelisib.

Piqray 200 mg comprimés pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'alpelisib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Piqray 50 mg comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rose clair, rond et incurvé aux bords biseautés portant l'inscription « L7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Diamètre approximatif : 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge pâle, ovale et incurvé aux bords biseautés portant l'inscription « UL7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Taille approximative : 14,2 mm (longueur) ; 5,7 mm (largeur).

Piqray 200 mg comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge clair, ovale et incurvé aux bords biseautés portant l'inscription « YL7 » d'un côté et « NVR » de l'autre. Taille approximative : 16,2 mm (longueur) ; 6,5 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Piqray est indiqué en association avec le fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]) négatifs, présentant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Piqray doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Le traitement par Piqray est destiné aux patients atteints d'un cancer du sein avancé RH-positif, HER2-négatif et dont la présence d'une mutation du gène PIK3CA dans un échantillon de tumeur ou de plasma a été identifiée en utilisant un test validé. Si une mutation n'est pas détectée dans un échantillon de plasma, le tissu tumoral doit être testé s'il est disponible.

Posologie

La dose recommandée d'alpelisib est 300 mg (2x comprimés pelliculés de 150 mg) administrée une fois par jour en continu. Piqray doit être pris immédiatement après la prise de nourriture, approximativement à la même heure chaque jour (voir rubrique 5.2). La dose journalière maximale recommandée pour Piqray est 300 mg.

Si une dose de Piqray a été oubliée, elle peut être prise immédiatement après la prise de nourriture dans les 9 heures suivant le moment où elle est habituellement administrée. Si plus de 9 heures se sont écoulées, la dose de cette journée doit être omise. Le jour suivant, Piqray doit être pris à l'heure habituelle. Si le patient vomit après la prise de Piqray, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ce jour-là, mais reprendre le traitement le lendemain à l'heure habituelle.

Piqray doit être administré en association avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est 500 mg administrée par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Des modifications de la posologie peuvent être nécessaires pour améliorer la tolérance.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables (EI) graves ou intolérables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose et/ou un arrêt définitif de Piqray. Si une diminution de la posologie est nécessaire, les recommandations relatives à la diminution de la dose liée aux EI sont décrites dans le Tableau 1. Un maximum de 2 réductions de la posologie est possible, après cela le patient devra définitivement arrêter le traitement par Piqray. La réduction de la dose doit être basée sur la toxicité précédente la plus aiguë.

Tableau 1 Recommandations sur les réductions posologiques en cas d'EI avec Piqray¹

Palier de dose de Piqray	Posologie	Nombre et dosage des comprimés
Dose initiale	300 mg/jour en continu	2 comprimés de 150 mg
Première réduction de dose	250 mg/jour en continu	1 comprimé de 200 mg et 1 comprimé de 50 mg
Seconde réduction de dose	200 mg/jour en continu	1 comprimé de 200 mg

¹ En cas de pancréatite, seule une réduction de dose est autorisée.

Les tableaux 2 à 5 résument les recommandations en matière de réduction posologique, d'interruption temporaire ou d'arrêt du traitement par Piqray pour la prise en charge de certains EI spécifiques. Le jugement clinique du médecin traitant ainsi que la confirmation des valeurs biologiques le cas échéant doivent orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque du traitement par Piqray.

Tableau 2 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'hyperglycémie¹

Valeurs de la glycémie à jeun ¹	Recommandations
Les réductions de dose ne doivent être basées que sur les valeurs (plasma/sang).de la glycémie à jeun.	
	<p>Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager, et elle est recommandée pour les patients pré-diabétiques ou pour ceux présentant une glycémie à jeun (GAJ) > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L, un indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 ou un âge \geq 75 ans.</p> <p>Les patients diabétiques doivent toujours consulter un diabétologue ou un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.</p> <p>Il est à conseiller à tous les patients des changements de leurs habitudes hygiéno-diététiques qui pourraient réduire une hyperglycémie (ex : restrictions diététiques et activité physique).</p>
> LSN 160 mg/dL ou > LSN 8,9 mmol/L	Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ² .
> 160 à 250 mg/dL ou > 8,9 à 13,9 mmol/L	<p>Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral².</p> <p>Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur \leq 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié^{2,3}, réduire la dose de Piqray d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ.</p>
> 250 à 500 mg/dL ou > 13,9 à 27,8 mmol/L	<p>Interrompre Piqray.</p> <p>Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral² et envisager des antidiabétiques supplémentaires (comme l'insuline³) pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie.</p> <p>Administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager un traitement approprié (par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires).</p> <p>Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur \leq 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, reprendre Piqray au palier de dose immédiatement inférieur.</p> <p>Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur \leq 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 3 à 5 jours avec un traitement antidiabétique approprié, une consultation auprès d'un médecin avec une expertise dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée.</p> <p>Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur \leq 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, arrêter définitivement le traitement par Piqray.</p>

<p>> 500 mg/dL ou $\geq 27,8$ mmol/L</p>	<p>Interrompre Piqray. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié^{2,3}, (administrer une hydratation par voie intraveineuse et envisager tout traitement approprié [par exemple, intervention pour des troubles électrolytiques / une acidocétose / des troubles hyperosmolaires]), reconstrôler la GAJ dans les 24 heures qui suivent, et en fonction de la situation clinique. Si la GAJ diminue jusqu'à une valeur ≤ 500 mg/dL ou $\leq 27,8$ mmol/L, suivre alors les recommandations spécifiques pour des valeurs de GAJ < 500 mg/dL. Si la GAJ présente une valeur confirmée > 500 mg/dL ou $\geq 27,8$ mmol/L après 24 heures, arrêter définitivement le traitement par Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>La glycémie à jeun reflète le degré d'hyperglycémie conformément aux CTCAE Version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères terminologiques communs pour les événements indésirables).</p>
<p>²</p>	<p>Un traitement par antidiabétiques appropriés doit être instauré, et les RCP correspondants doivent être consultés en ce qui concerne les recommandations relatives à la dose et à l'ajustement posologique, ainsi que les recommandations locales concernant le traitement du diabète. Dans l'étude clinique de phase III, la metformine était recommandée aux doses suivantes : la metformine doit être instaurée à la dose de 500 mg une fois par jour. En fonction de la tolérance, la dose de metformine peut être augmentée jusqu'à 500 mg deux fois par jour, puis jusqu'à 500 mg au petit-déjeuner et 1 000 mg au dîner, suivi par une augmentation supplémentaire jusqu'à 1 000 mg deux fois par jour le cas échéant (voir rubrique 4.4).</p>
<p>³</p>	<p>Comme cela a été recommandé dans l'étude clinique de phase III, l'insuline peut être utilisée pendant 1 à 2 jours jusqu'à résolution de l'hyperglycémie. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire dans la majorité des cas d'hyperglycémie induite par l'alpelisib, étant donnée la courte demi-vie de l'alpelisib et du fait que la glycémie devrait se normaliser après l'interruption de Piqray.</p>

Un statut diabétique et pré-diabétique, un IMC ≥ 30 et un âge ≥ 75 ans à l'inclusion ont été considérés comme étant des facteurs de risque d'une hyperglycémie chez les patients traités par l'alpelisib. Ces facteurs de risque étaient présents chez 74,7 % des patients présentant une hyperglycémie de tout grade et chez 86,2 % des patients présentant une hyperglycémie de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Eruption cutanée

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

Un traitement par corticostéroïdes topiques doit être initié aux premiers signes d'éruption cutanée et la prise de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée pour des éruptions cutanées sévères à modérées. En fonction de la gravité de l'éruption cutanée, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter l'administration de Piqray comme cela est décrit dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.8).

Tableau 3 Modifications de posologie et prise en charge en cas d'éruption cutanée¹

Grade	Recommandations
Tous grades	Une consultation avec un dermatologue doit toujours être envisagée.
Grade 1 (< 10 % de la surface corporelle [SC] présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer un traitement par corticoïdes topiques. Envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique par voie orale pour la prise en charge des symptômes.
Grade 2 (10 à 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques ou un traitement antihistaminique par voie orale. Envisager une corticothérapie par voie orale à faible dose.
Grade 3 (c'est-à-dire, éruption cutanée sévère ne répondant pas au traitement médical) (> 30 % de la SC présentant une toxicité cutanée active)	Interrompre Piqray jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit de grade ≤ 1 . Instaurer ou intensifier un traitement par corticoïdes topiques/par voie orale et un traitement antihistaminique. Après une amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 , reprendre le traitement par Piqray à la même posologie en cas de première occurrence de l'éruption cutanée, et au palier de dose immédiatement inférieur en cas de deuxième occurrence.
Grade 4 (c'est-à-dire, affections cutanées graves bulleuses, avec vésicules ou exfoliantes) (quel que soit le % de SC associée à une surinfection étendue, indiquée à une antibiothérapie intraveineuse ; engageant le pronostic vital)	Arrêter définitivement le traitement par Piqray.
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0)	

Tableau 4 Modifications de posologie et prise en charge des diarrhées

Grade¹	Recommandations
Grade 1	Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique.
Grade 2	Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Interrompre Piqray jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement par Piqray à la même posologie.
Grade 3 ou 4 ²	Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique. Interrompre Piqray jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement par Piqray au palier de dose immédiatement inférieur.
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0). ² Les patients doivent également être pris en charge selon les recommandations locales, comprenant la surveillance des électrolytes, l'administration de médicaments antiémétiques et anti-diarrhéiques et/ou d'une solution de réhydratation et une supplémentation en électrolytes en fonction de la situation clinique.	

Autres toxicités

Tableau 5 Modifications de posologie et prise en charge des autres toxicités (à l'exclusion de l'hyperglycémie, de l'éruption cutanée et des diarrhées)¹

Grade	Recommandations
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement de la posologie de Piqray n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller en fonction de la situation clinique ^{2,3} .
Grade 3	Interrompre Piqray jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement par Piqray au palier de dose immédiatement inférieur ² .
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Piqray ³ .
¹ Attribution du grade selon la classification CTCAE (version 5.0) ² En cas de pancréatite de grade 2 et 3, interrompre Piqray jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre au palier de dose immédiatement inférieur. Seule une réduction de dose est autorisée. Si la toxicité récidive, interrompre définitivement le traitement par Piqray. ³ En cas d'une élévation de la bilirubine totale de grade 2, interrompre Piqray jusqu'à une amélioration à un grade ≤ 1 et reprendre à la même posologie s'il y a une résolution en ≤ 14 jours ou reprendre au palier de dose immédiatement inférieur si résolution en > 14 jours.	

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement du schéma posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients âgés ≥ 75 ans sont limitées, et particulièrement chez ceux âgés ≥ 85 ans.

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population des études cliniques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il est recommandé d'utiliser Piqray avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, car Piqray n'a pas été administré chez cette population de patients.

Insuffisance hépatique

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

Enfants

La sécurité et l'efficacité de Piqray chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Piqray est un traitement par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant d'être avalés. Les comprimés cassés, craquelés ou paraissant abîmés ne doivent pas être administrés.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fulvestrant

Etant donné les données limitées chez les patients précédemment traités par le fulvestrant (n=39, étude CBYL719X2101), l'efficacité n'est pas considérée comme établie dans cette population (voir rubrique 5.1).

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

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

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères ont été rapportées avec l'alpelisib. Au cours de l'étude clinique de phase III, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'érythème polymorphe (EP) ont été rapportés respectivement chez 1 (0,4 %) et 3 (1,1 %) patients. Une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été rapportée depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Le traitement par Piqray ne doit pas être initié chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sévères.

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

En cas de confirmation d'une réaction cutanée sévère, Piqray doit être arrêté définitivement. Piqray ne doit pas être réadministré chez les patients ayant déjà présenté une réaction cutanée sévère. Si une réaction cutanée sévère n'est pas confirmée il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par Piqray, de réduire la posologie ou d'arrêter définitivement le traitement selon les recommandations du Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Hyperglycémie

Des hyperglycémies sévères, incluant une acidocétose, ont été rapportées chez des patients traités par Piqray.

Au cours de l'étude clinique de phase III, les hyperglycémies étaient plus fréquentes chez les patients diabétiques (0 patient sur 12 [0 %] avec un grade 1-2, et 10 patients sur 12 [83,3 %] avec un grade 3-4), pré-diabétiques (42 patients sur 159 [26,4 %] avec un grade 1-2, et 77 patients sur 159 [48,4 %] avec un grade 3-4), ayant un IMC \geq 30 au moment de l'inclusion (13 patients sur 74 [17,6 %] avec un grade 1-2, et 38 patients sur 74 [51,4 %] avec un grade 3-4) ou âgés de \geq 75 ans (6 patients sur 34 [17,6 %] avec un grade 1-2, et 19 patients sur 34 [55,9 %] avec un grade 3-4).

Comme une hyperglycémie peut survenir rapidement après le début du traitement, il est recommandé une auto-surveillance régulière de la glycémie pendant les 4 premières semaines de traitement et particulièrement lors des 2 premières semaines, en fonction de la situation clinique. Un calendrier spécifique pour la surveillance de la glycémie à jeun est recommandé dans le tableau 6.

Dans l'étude clinique de phase III, les patients présentant des antécédents de diabète sucré ont augmenté l'utilisation des antidiabétiques pendant le traitement par Piqray.

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

Tableau 6 Calendrier de surveillance de la glycémie à jeun

	Calendrier recommandé pour la surveillance de la glycémie à jeun et des taux d'HbA1c chez tous les patients traités par Piqray	Calendrier recommandé pour la surveillance de la glycémie à jeun et des taux d'HbA1c chez les patients diabétiques, pré-diabétiques, avec un IMC \geq 30 ou un âge \geq 75 ans traités par Piqray
Lors de l'évaluation, avant initiation du traitement par Piqray	Déterminer la glycémie à jeun (GAJ), l'HbA1c, et optimiser la glycémie des patients (voir Tableau 2).	
Après initiation du traitement par Piqray	Contrôle de la GAJ lors des semaines 1, 2, 4, 6 et 8 après le début du traitement, puis tous les mois par la suite.	
	Surveillance/auto-surveillance régulière de la glycémie à jeun, plus fréquemment durant les 4 premières semaines de traitement et particulièrement lors des 2 premières semaines, selon les instructions d'un professionnel de santé*.	Surveillance/auto-surveillance de la glycémie à jeun quotidiennement pendant les 2 premières semaines de traitement. Par la suite, continuer la surveillance de la glycémie à jeun aussi fréquemment que nécessaire pour prendre en charge une hyperglycémie en accord avec les instructions d'un professionnel de santé*.
	L'HbA1c doit être contrôlée après 4 semaines de traitement et tous les 3 mois par la suite.	
Si une hyperglycémie se manifeste après initiation du traitement par Piqray	Surveillance régulière de la glycémie à jeun en suivant les recommandations locales au moins jusqu'à ce que la glycémie à jeun diminue à un taux normal.	
	Pendant le traitement antidiabétique, continuer la surveillance de la glycémie à jeun au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines, et surveiller la glycémie à jeun selon les instructions d'un professionnel de santé spécialisé dans le traitement de l'hyperglycémie.	
* L'ensemble de la surveillance de la glycémie doit être réalisée selon l'appréciation du médecin en fonction de la situation clinique.		

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

Chez les 190 patients qui ont présenté une hyperglycémie, 87,4 % (166/190) ont été traités par un traitement antidiabétique, et chez 75,8 % (144/190) la metformine a été utilisée comme unique traitement ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques (par exemple insuline, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), inhibiteurs des SGLT2 et sulfonyles).

Un traitement antidiabétique oral a été administré chez 154 patients. Sur ces 154 patients, 17 (11,0 %) ont arrêté le traitement à l'étude à cause de l'hyperglycémie. Un traitement concomitant par insuline a été utilisé chez 54 patients, 13 d'entre eux (24,1 %) ont arrêté le traitement à l'étude à cause de l'hyperglycémie.

Chez les 162 patients qui ont présenté une hyperglycémie de grade ≥ 2 , 155 ont présenté une amélioration d'au moins 1 grade, le délai médian d'amélioration depuis la survenue de l'hyperglycémie était de 8 jours (IC à 95 % : 8 à 10 jours).

Chez les patients qui ont présenté une GAJ élevée et qui ont poursuivi le traitement par fulvestrant après l'arrêt de Piqray (n=58), 98,3 % (n=57) ont eu des taux de GAJ qui sont revenus à la normale.

La sécurité de Piqray chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 non contrôlé n'a pas été établie car ces patients étaient exclus de l'étude clinique de phase III. Les patients avec des antécédents de diabète de type 2 ont été inclus. Chez les patients présentant des antécédents de diabète sucré, une intensification du traitement antidiabétique peut s'avérer nécessaire et une surveillance étroite est à mettre en place.

Selon la sévérité de l'hyperglycémie, une interruption du traitement, une réduction de la posologie ou un arrêt de traitement par Piqray tels que décrits dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2) pourront être nécessaires.

Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle aiguë

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

Diarrhées

Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques, telles qu'une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées durant le traitement par Piqray et ont été résolues avec une intervention appropriée. 59,5 % des patients (n=169) ont eu une diarrhée pendant le traitement avec Piqray. Des diarrhées de grade 3 sont survenues chez 7 % (n=20) des patients, il n'a pas été rapporté de diarrhée de grade 4. Parmi les patients avec une diarrhée de grade 2 ou 3 (n=76), le délai médian d'apparition était de 50 jours (intervalle : 1 à 954 jours).

Des diminutions de posologie de Piqray ont été nécessaires chez 5,6 % des patients et 2,8 % des patients ont arrêté Piqray à cause de diarrhées. Chez les 169 patients qui ont eu des diarrhées, des antidiarrhéiques (par ex. le loperamide) ont été nécessaires pour la prise en charge des symptômes chez 64,5 % des patients (109/169).

Selon la sévérité des diarrhées, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement par Piqray tel que décrit dans le tableau 4 (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue de diarrhée pendant le traitement par Piqray, il est à conseiller aux patients, de prendre un traitement antidiarrhéique, d'augmenter les apports en liquide par voie orale et d'informer leur médecin.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des précautions sont à prendre lorsque Piqray et des biphosphonates ou le denosumab sont utilisés simultanément ou successivement. Le traitement par Piqray ne doit pas être instauré chez les patients présentant une ostéonécrose de la mâchoire suite à un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates/denosumab. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement tout nouveau symptôme buccal ou aggravation de celui-ci (comme une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement, l'absence de cicatrisation des plaies buccales ou des écoulements) pendant le traitement par Piqray.

Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire, une prise en charge médicale adaptée doit être mise en place.

Maladie viscérale symptomatique

L'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiées chez les patients avec une maladie viscérale symptomatique.

Sodium

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

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

Médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP)

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

Médicaments susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'alpelisib

Agents réduisant l'acidité

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

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

Sur la base des résultats des études *in vitro* d'induction et d'inhibition métaboliques, l'alpelisib peut induire la clairance métabolique des médicaments métabolisés par le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP3A administrés de façon concomitante et peut inhiber la clairance métabolique des produits métabolisés par le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 administrés de façon concomitante (inhibition temps-dépendante) si des concentrations suffisamment élevées ont été atteintes *in vivo*.

Substrats du CYP3A4

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de Piqray avec des substrats du CYP3A4 (par exemple, évérolimus, midazolam).

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

Des précautions sont à prendre lorsque Piqray est utilisé en association avec des substrats du CYP3A4 possédant également une inhibition temps-dépendante et une induction potentielle du CYP3A4 affectant leur propre métabolisme (par exemple, rifampicine, ribociclib, encorafénib).

Substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite

En l'absence de données cliniques sur le CYP2C9, la prudence est recommandée. *In vitro*, des évaluations ont indiqué que l'activité pharmacologique des substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite comme la warfarine pouvait être réduite par les effets inducteurs de l'alpelisib sur le CYP2C9.

Substrats sensibles du CYP2B6 avec une marge thérapeutique étroite

Les substrats sensibles du CYP2B6 (par exemple, bupropion) ou les substrats du CYP2B6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite doivent être utilisés avec précaution en association avec Piqray, dans la mesure où l'alpelisib peut réduire l'activité clinique de ces médicaments.

Substances substrats de transporteurs

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

Contraceptifs hormonaux

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Piqray est indiqué chez les hommes et les femmes ménopausées. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, pouvant l'être ou qui allaitent (voir rubrique 4.1).

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

Les femmes en âge de procréer doivent être informées que les études chez l'animal et le mécanisme d'action ont montré que l'alpelisib pouvait être dangereux pour le fœtus en développement. Des études sur le développement embryo-foetal chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib pendant l'organogenèse a induit une embryotoxicité, une foetotoxicité et une tératogénicité (voir rubrique 5.3).

Dans le cas des femmes en âge de procréer prenant Piqray, elles devront utiliser une contraception efficace (deux méthodes barrière) pendant la durée du traitement par Piqray et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par Piqray.

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

Veillez-vous référer à la rubrique 4.6 du RCP du fulvestrant.

Grossesse

Piqray n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont, ou qui pourraient être enceintes (voir rubrique 4.1).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alpelisib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Piqray n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

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

Allaitement

L'excrétion de l'alpelisib dans le lait maternel chez l'Homme ou l'animal n'est pas connue.

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

Fertilité

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

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

Piqray a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent une fatigue ou une vision trouble au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est basé sur les données des 284 patients traités par Piqray en association au fulvestrant dans l'étude de phase III en double aveugle, contrôlée par placebo.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés à une fréquence > 20 % dans la population de l'étude cumulant les cohortes avec et sans la mutation) ont été l'augmentation du glucose plasmatique (79,2 %), l'augmentation de la créatinine (67,6 %), les diarrhées (59,5 %), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (53,2 %), les éruptions cutanées (51,8 %), la lymphopénie (55,3 %), les nausées (46,8 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (44,0 %), l'anémie (44,0 %), la fatigue (43,3 %), l'augmentation de la lipase (42,6 %), la diminution de l'appétit (35,9 %), la stomatite (30,3 %), les vomissements (28,5 %), la perte de poids (27,8 %), l'hypocalcémie (27,8 %), la diminution du glucose plasmatique (26,8 %), l'allongement du temps de céphaline activée (TCA) (22,2 %) et l'alopécie (20,4 %).

Les EIs de grade 3 ou 4 les plus fréquents (rapportés à une fréquence ≥ 2 %) ont été l'augmentation du glucose plasmatique (39,1 %), les éruptions cutanées (19,4 %), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (12,0 %), la lymphopénie (9,2 %), les diarrhées (7,0 %), l'augmentation de la lipase (7,0 %), l'hypokaliémie (6,3 %), la fatigue (5,6 %), la perte de poids (5,3 %), l'anémie (4,9 %), l'hypertension (4,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (4,2 %), les nausées (2,8 %), l'augmentation de la créatinine (2,8 %), la stomatite (2,5 %), l'hypocalcémie (2,1 %) et l'inflammation des muqueuses (2,1 %).

Les EIs les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement ont été l'hyperglycémie (6,3 %), les éruptions cutanées (4,2 %), les diarrhées (2,8 %) et la fatigue (2,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans l'étude clinique de phase III et après commercialisation (Tableau 7) sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les EI sont rangés par fréquence, les plus fréquents en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les EIs sont présentés par ordre de gravité décroissante. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 Effets indésirables observés lors de l'étude clinique de phase III et après commercialisation

Effet indésirable	Tout grade (%)		Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires ¹	Très fréquent	29 (10,2)	2 (0,7)*
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	125 (44,0)	14 (4,9)*
Lymphopénie	Très fréquent	157 (55,3)	26 (9,2)
Thrombopénie	Très fréquent	43 (15,1)	4 (1,4)*
Affections du système immunitaire			
Hypersensibilité ²	Fréquent	11 (3,9)	2 (0,7)*

Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Augmentation du glucose plasmatique	Très fréquent	225 (79,2)	111 (39,1)
Diminution du glucose plasmatique	Très fréquent	76 (26,8)	1 (0,4)
Diminution de l'appétit	Très fréquent	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokaliémie	Très fréquent	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypocalcémie	Très fréquent	79 (27,8)	6 (2,1)
Diminution du magnésium	Très fréquent	34 (12,0)	1 (0,4)
Déshydratation	Fréquent	10 (3,5)	1 (0,4)*
Acidocétose ³	Peu fréquent	2 (0,7)	2 (0,7)
Affections psychiatriques			
Insomnie	Fréquent	22 (7,7)	
Affections du système nerveux			
Maux de tête	Très fréquent	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusie ⁴	Très fréquent	44 (15,5)	1 (0,4)*
Affections oculaires			
Vision trouble	Fréquent	15 (5,3)	1 (0,4)*
Sécheresse oculaire	Fréquent	10 (3,5)	
Affections vasculaires			
Hypertension	Fréquent	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymphoedème	Fréquent	16 (5,6)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle aiguë ⁵	Fréquent	5 (1,8)	1 (0,4)*
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	169 (59,5)	20 (7,0)*
Nausée	Très fréquent	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatite ⁶	Très fréquent	86 (30,3)	7 (2,5)*
Vomissements	Très fréquent	81 (28,5)	2 (0,7)*
Douleurs abdominales	Très fréquent	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsie	Très fréquent	33 (11,6)	
Douleurs dentaires	Fréquent	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivite	Fréquent	11 (3,9)	1 (0,4)*
Douleurs gingivales	Fréquent	9 (3,2)	
Chéilite	Fréquent	8 (2,8)	
Pancréatite	Peu fréquent	1 (0,4)	1 (0,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée ⁷	Très fréquent	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopécie	Très fréquent	58 (20,4)	
Prurit	Très fréquent	53 (18,7)	2 (0,7)*
Sécheresse cutanée ⁸	Très fréquent	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erythème ⁹	Fréquent	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatite ¹⁰	Fréquent	10 (3,5)	2 (0,7)*
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent	5 (1,8)	
Erythème polymorphe	Fréquent	3 (1,1)	2 (0,7)*
Syndrome de Stevens-Johnson	Peu fréquent	1 (0,4)	1 (0,4)*
Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) [#]	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Spasmes musculaires	Fréquent	22 (7,7)	
Myalgie	Fréquent	19 (6,7)	1 (0,4)*
Ostéonécrose de la mâchoire	Fréquent	16 (5,6)	5 (1,8)*
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale aiguë	Fréquent	16 (5,6)	5 (1,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ¹¹	Très fréquent	123 (43,3)	16 (5,6)*
Inflammation des muqueuses	Très fréquent	56 (19,7)	6 (2,1)*
Œdème périphérique	Très fréquent	47 (16,5)	
Pyrexie	Très fréquent	45 (15,8)	2 (0,7)
Sécheresse des muqueuses ¹²	Très fréquent	36 (12,7)	1 (0,4)
Œdème ¹³	Fréquent	18 (6,3)	
Investigations			
Perte de poids	Très fréquent	79 (27,8)	15 (5,3)*
Augmentation de la créatinine sanguine	Très fréquent	192 (67,6)	8 (2,8)*
Augmentation de la gamma glutamyl-transférase	Très fréquent	151 (53,2)	34 (12,0)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	125 (44,0)	12 (4,2)*
Augmentation de la lipase	Très fréquent	121 (42,6)	20 (7,0)
Allongement du temps de céphaline activée (TCA)	Très fréquent	63 (22,2)	2 (0,7)
Diminution de l'albumine	Très fréquent	41 (14,4)	1 (0,4)
Augmentation de l'hémoglobine glyquée	Fréquent	8 (2,8)	0
* Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été observé			
# Effets indésirables rapportés après commercialisation. Ils proviennent de notifications spontanées pour lesquelles il n'est pas toujours possible d'établir de manière fiable la fréquence ou une relation de causalité avec l'exposition au médicament.			
1 Infection des voies urinaires : inclut également un cas unique de sepsis urinaire			
2 Hypersensibilité : inclut également la dermatite allergique			
3 Acidocétose : inclut également l'acidocétose diabétique			
4 Dysgueusie : inclut également l'agueusie, l'hypogueusie			
5 Pneumopathie inflammatoire /pneumopathie interstitielle aiguë : inclut également la pneumopathie interstitielle			
6 Stomatite : inclut également l'ulcère aphteux et l'ulcération de la bouche			
7 éruption cutanée : inclut également éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse			
8 Sécheresse cutanée : inclut également les fissures cutanées, la xérose, la xérodermie			
9 Erythème : inclut également l'érythème généralisé			
10 Dermatite : inclut également la dermatite acnéiforme			
11 Fatigue : inclut également l'asthénie			
12 Sécheresse des muqueuses : inclut également la sécheresse buccale, la sécheresse vulvovaginale			
13 Œdème : inclut également le gonflement du visage, l'œdème du visage, l'œdème des paupières			

Description de certains effets indésirables

Hyperglycémie

Une hyperglycémie (GAJ > 160 mg/dL) a été rapportée chez 190 patients (66,9 %) ; des hyperglycémies de grade 2 (GAJ comprise entre 160 et 250 mg/dL), 3 (GAJ > 250-500 mg/dL) et 4 (GAJ > 500 mg/dL) ont été rapportées chez respectivement 16,2 %, 33,8 % et 4,6 % des patients.

D'après les valeurs de base de la GAJ et de l'HbA1c, 56 % des patients étaient considérés comme pré-diabétiques (GAJ > 100-126 mg/dL [5,6 à 6,9 mmol/L] et/ou HbA1c 5,7-6,4 %) et 4,2 % des patients étaient considérés comme diabétiques (GAJ ≥ 126 mg/dL [≥ 7,0 mmol/L] et/ou HbA1c ≥ 6,5 %). 74,8 % des patients qui étaient pré-diabétiques à l'inclusion ont présenté une hyperglycémie (tout grade) lorsqu'ils ont reçu l'alpelisib. Parmi tous les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 2 (GAJ ≥ 160 mg/dL), le délai médian de la première survenue était de 15 jours (intervalle : 5 jours à 900 jours) (selon les résultats de laboratoire). La durée médiane de l'hyperglycémie de grade ≥ 2 était de 10 jours (IC à 95 % : 8 à 13 jours). Chez les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 2, le délai médian d'amélioration (d'au moins un grade depuis le premier événement) était de 8 jours (IC à 95 % : 8 à 10 jours). Chez tous les patients qui ont continué le fulvestrant après avoir arrêté Piqray, les taux de GAJ étaient revenus à la normale.

L'hyperglycémie a été prise en charge avec des traitements antidiabétiques, voir rubrique 4.4.

Eruption cutanée

Des événements de type éruption cutanée (y compris éruption cutanée maculopapuleuse, maculeuse, généralisée, papuleuse et prurigineuse, dermatite et dermatite acnéiforme) ont été rapportés chez 153 patients (53,9 %). Les cas d'éruption cutanée étaient principalement légers ou modérés (grade 1 ou 2) et s'améliorant sous traitement, et dans certains cas ils étaient accompagnés d'un prurit et d'une sécheresse cutanée. Des éruptions cutanées de grade 2 et 3 ont été rapportés respectivement chez 13,7 % et 20,1 % des patients, avec un délai médian de première apparition de 12 jours (intervalle : 2 jours à 220 jours).

Parmi les patients qui ont reçu un traitement prophylactique d'une éruption cutanée, y compris des antihistaminiques, une éruption cutanée a été rapportée moins fréquemment que dans la population globale ; 26,1 % vs 53,9 % quel que soit le grade, 11,4 % vs 20,1 % pour le grade 3 et 3,4 % vs 4,2 % pour les éruptions cutanées entraînant un arrêt définitif de Piqray. Par conséquent, des antihistaminiques peuvent être administrés à titre prophylactique, au moment de l'initiation du traitement par Piqray.

Toxicité gastro-intestinale (nausées, diarrhées, vomissements)

Des cas de diarrhées, de nausées et de vomissements ont été rapportés respectivement chez 59,5 %, 46,8 % et 28,5 % des patients (voir Tableau 7).

Des événements à type de diarrhée de grade 2 et 3 ont été rapportés chez respectivement 19,7 % et 7,0 % des patients, avec un délai médian d'apparition d'une diarrhée de grade ≥ 2 de 50 jours (intervalle : de 1 jour à 954 jours).

Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques, notamment une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportées au cours du traitement par Piqray, et se sont résolues avec une intervention appropriée (voir Tableau 4). Des antiémétiques (par exemple, l'ondansétron) et des antidiarrhéiques (par exemple, le loperamide) ont été utilisés respectivement chez 28 patients/153 (17,6 %) et 109 patients/169 (64,5 %) pour la prise en charge des symptômes.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 5,6 % des patients (16/284) dans le bras de Piqray en association au fulvestrant. Quinze patients ayant présenté une ostéonécrose de la mâchoire avaient été exposés en même temps à des bisphosphonates (par exemple, l'acide zolédronique). Par conséquent, chez les patients recevant Piqray et des bisphosphonates, une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire ne peut pas être exclue.

Patients âgés

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, traités par l'alpelisib en association au fulvestrant, une incidence plus élevée d'une hyperglycémie de grade 3-4 (45,3 %) a été observée comparé aux patients de moins de 65 ans (33,5 %), alors que chez les patients de moins de 75 ans, l'incidence de l'hyperglycémie de grade 3-4 était de 36 % comparée à 55,9 % chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets indésirables associés à un surdosage ont été cohérents avec le profil de sécurité de Piqray et ont inclus une hyperglycémie, des nausées, une asthénie et des éruptions cutanées.

Prise en charge

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX65

Mécanisme d'action

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

Dans les lignées cellulaires du cancer du sein, l'alpelisib a inhibé la phosphorylation des cibles en aval du PI3K, y compris l'AKT, et a montré une activité dans les lignées cellulaires portant une mutation PIK3CA.

In vivo, l'alpelisib a inhibé la voie de signalisation PI3K/AKT et a réduit la croissance tumorale dans les modèles de xénogreffes, y compris dans les modèles de cancer du sein.

Il a été montré que l'inhibition du PI3K par le traitement par l'alpelisib induisait une augmentation de la transcription des récepteurs aux œstrogènes (ER) dans les cellules de cancer du sein. L'association de l'alpelisib et du fulvestrant a démontré une activité anti-tumorale supérieure à chaque traitement administré seul dans des modèles de xénogreffes dérivés de lignées cellulaires de cancer du sein ER-positif, avec mutation de PIK3CA.

La voie de signalisation PI3K/AKT est responsable de l'homéostasie du glucose, et l'hyperglycémie est un effet indésirable attendu cible de l'inhibition du PI3K.

Efficacité et sécurité cliniques

Piqray a été évalué au cours d'une étude pivot de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo en association avec le fulvestrant chez des femmes ménopausées et des hommes, atteints d'un cancer du sein avancé (récidive locorégionale ou métastatique), RH+, HER2-, dont la maladie avait progressé ou récidivé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase (avec ou sans association avec des inhibiteurs de CDK4/6).

Au total, 572 patients ont été inclus dans deux cohortes présentant un cancer du sein, une cohorte avec mutation PIK3CA et une cohorte sans mutation PIK3CA. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit l'alpelisib à 300 mg associé au fulvestrant soit un placebo associé au fulvestrant selon un ratio 1:1. La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence de métastases pulmonaires et/ou hépatiques et d'un traitement antérieur par inhibiteur(s) du CDK4/6.

Dans la cohorte des patients présentant une mutation PIK3CA, 169 patients avec une ou plusieurs mutations PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G > T seulement], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ou H1047Y) ont été randomisés pour recevoir l'alpelisib en association avec le fulvestrant et 172 patients ont été randomisés pour recevoir le placebo en association avec le fulvestrant. Dans cette cohorte, 170 patients (49,9 %) présentaient des métastases hépatiques/pulmonaires et 20 patients (5,9 %) avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du CDK4/6.

Les patients avaient un âge médian de 63 ans (intervalle : de 25 à 92 ans). 44,9 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et ≤ 85 ans. Les patients inclus étaient de type caucasiens (66,3 %), asiatiques (21,7 %) et noirs ou afro-américains (1,2 %). La population de l'étude comprenait un homme inclus dans la cohorte avec mutation PIK3CA et traité avec l'alpelisib et le fulvestrant. 66,0% des patients avaient un score ECOG de 0 et 33,4% un score ECOG de 1.

97,7 % des patients avaient déjà reçu une hormonothérapie. Chez 67,7 % des patients, le dernier traitement avant l'inclusion dans l'étude était une hormonothérapie. Le létrozole et l'anastrozole étaient les traitements hormonaux les plus fréquemment utilisés. La dernière ligne d'hormonothérapie avant le recrutement dans l'étude était thérapeutique chez 47,8 % des patients et en traitement adjuvant chez 51,9 % des patients. Dans l'ensemble, 85,6 % des patients ont été considérés comme présentant une maladie hormonorésistante ; on retrouvait une résistance hormonale primaire (résistance *de novo*) chez 13,2 % des patients et une résistance hormonale secondaire (rechute/progression suite à une réponse initiale) chez 72,4 % des patients.

Les caractéristiques démographiques et de la pathologie à l'inclusion, l'indice de performance ECOG, la masse tumorale et les traitements antinéoplasiques antérieurs étaient bien équilibrés entre les bras de l'étude.

Au cours de la phase de traitement randomisée, 300 mg d'alpelisib ou le placebo était administré par voie orale une fois par jour en continu. Le fulvestrant à 500 mg était administré par voie intramusculaire les jours 1 et 15 du cycle 1, puis le jour 1 des cycles de 28 jours au cours de la phase de traitement (administration à ± 3 jours).

Le passage des patients des bras placebo aux bras comprenant l'alpelisib n'a pas été autorisé au cours de l'étude ou après progression de la maladie.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la survie sans progression (SSP) selon les critères d'évaluation RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), basés sur l'évaluation par l'investigateur chez les patients présentant un cancer du sein avancé avec mutation PIK3CA. Le critère d'évaluation secondaire clé a été la survie globale (SG) des patients présentant une mutation PIK3CA.

Les autres critères secondaires comprenaient la SSP pour les patients sans mutation PIK3CA, la SG pour les patients sans mutation PI3KCA.

La durée médiane du suivi (entre la randomisation et la date d'analyse des données au 12 juin 2018) dans la cohorte avec mutation PIK3CA a été de 20 mois.

Les résultats d'efficacité dans la cohorte avec mutation PIK3CA ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant l'alpelisib en association au fulvestrant, par rapport aux patients recevant le placebo en association au fulvestrant avec une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès estimée à 35 %.

Tableau 8 Etude clinique C2301 – Résumé des résultats d'efficacité (cohorte avec mutation PIK3CA)

	Piqray + fulvestrant (n= 169)	Placebo + fulvestrant (n= 172)
<i>Résultats utilisant les données de l'analyse principale à la date du 12 juin 2018</i>		
Survie sans progression (SSP) médiane (mois, IC à 95 %)		
Évaluation radiologique de l'investigateur [#]		
Cohorte avec mutation PIK3CA (N= 341)	11,0 (7,5 ; 14,5)	5,7 (3,7 ; 7,4)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,65 (0,50 ; 0,85)	
Valeur de p ^a	0,00065	
Evaluation du comité de revue indépendant à l'aveugle* [#]		
Cohorte avec mutation PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 ; 16,8)	3,7 (2,1 ; 5,6)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,48 (0,32 ; 0,71)	
Valeur de p	N/A	
<i>Résultats utilisant les données de la 2^{nde} analyse intermédiaire de la SG à la date du 30 septembre 2019</i>		
Survie sans progression (SSP) médiane (mois, IC à 95 %)		
Evaluation radiologique de l'investigateur [#]		
Cohorte avec mutation PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 ; 14,5)	5,7 (3,7 ; 7,4)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,64 (0,50 ; 0,81)	
Valeur de p	N/A	
Survie Globale (SG) (mois, IC à 95 %)		
Cohorte avec mutation PIK3CA (N=341)	40,6 (32,2 ; NE)	31,2 (26,8 ; NE)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,77 (0,56 ; 1,06)	
Valeur de p ^a	0,06	
IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; N/A = non applicable ; NE = non évaluable		
^a La valeur du p est obtenue à partir d'un test du logrank stratifié unilatéral.		
[#] Selon RECIST 1.1		
* Basé sur une approche utilisant un audit sur 50 % des patients		

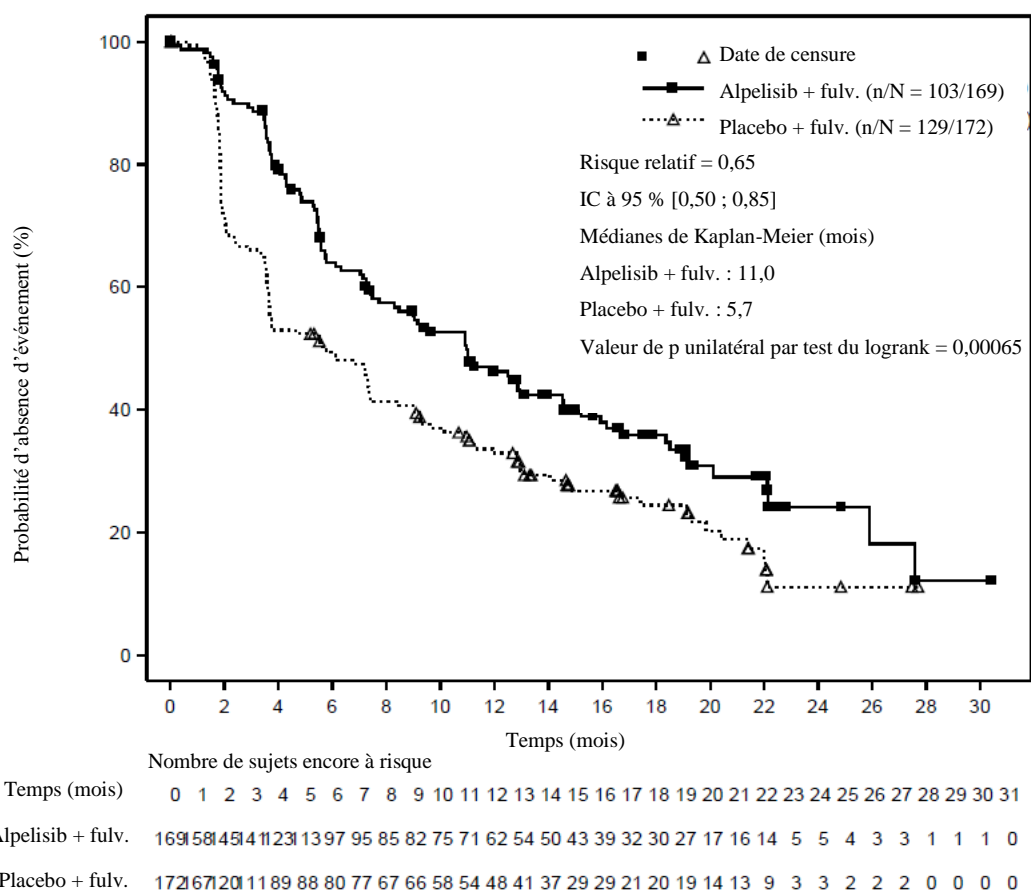
Dans la cohorte des patients avec une mutation PIK3CA, les analyses selon l'évaluation par l'investigateur de la SSP dans les sous-groupes stratifiés à la randomisation ont montré un effet du traitement généralement constant en faveur du bras traité par l'alpelisib, indépendamment de la présence ou l'absence de métastases pulmonaires/hépatiques.

Parmi les 20 patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK4/6 le risque relatif (RR) était de 0,48 (IC à 95 % : 0,17 ; 1,36), la SSP médiane était de 1,8 mois (IC à 95 % : 1,7 ; 3,6) dans le bras placebo avec le fulvestrant et 5,5 mois (IC à 95 % : 1,6 ; 16,8) dans le bras de l'alpelisib associé au fulvestrant.

A la date d'analyse des données du 12-juin-2018, les résultats de la SSP pour les sous-groupes de patients hormonorésistants (RR=0,64 ; IC à 95 % : 0,49 ; 0,85 ; n=292) et de patients hormonosensibles (RR=0,87 ; IC à 95 % : 0,35 ; 2,17 ; n=39) étaient en faveur du bras de l'alpelisib associé au fulvestrant. Le nombre de patients hormonosensibles avec une mutation PIK3CA était limité, ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

En utilisant les données à la date d'analyse du 12-juin-2018, le taux de réponse objective pour les patients dont la maladie était mesurable à l'inclusion était de 35,7 % (IC à 95% : 27,4 ; 44,7) dans le bras traité par l'alpelisib en association au fulvestrant et 16,2 % (IC à 95% : 10,4 ; 23,5) dans le bras du placebo avec le fulvestrant.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la cohorte avec mutation PIK3CA selon l'évaluation locale de l'investigateur



Cohorte sans mutation du gène PIK3CA

Aucun bénéfice sur la SSP n'a été observé chez les patients dont les tumeurs ne présentaient pas de mutation tissulaire PIK3CA.

Traitement antérieur par fulvestrant dans l'étude CBYL719X2102

Les patients précédemment traités par le fulvestrant n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. Dans l'étude de phase I CBYL719X2101, 39 patients ont rapporté un traitement antérieur par fulvestrant. Les meilleures réponses objectives au traitement par l'alpelisib et le fulvestrant pour les 21 patients avec des mutations PIK3CA et une maladie mesurable à l'inclusion ont été une réponse partielle chez 7 patients, une maladie stable chez 11 patients, et une maladie progressive chez 2 patients. Par conséquent, la preuve de l'efficacité de ce traitement chez les patients précédemment traités par le fulvestrant n'est pas établie au vu des données actuelles limitées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Piqray dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alpelisib ont été explorées chez des patients soumis à un schéma d'administration orale de doses comprises entre 30 et 450 mg une fois par jour. Des sujets sains ont reçu des doses orales uniques comprises entre 300 et 400 mg. Les propriétés pharmacocinétiques ont été comparables chez les patients avec une affection oncologique et chez les sujets sains.

Absorption

Après une administration orale d'alpelisib, le délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été compris entre 2,0 et 4,0 heures, indépendamment de la dose, du temps ou du schéma d'administration. Sur la base de la modélisation de l'absorption, la biodisponibilité a été estimée comme étant très élevée (> 99 %) en cas d'administration avec un repas, mais inférieure à jeun ($\approx 68,7$ % à une dose de 300 mg). Les taux plasmatiques d'alpelisib à l'état d'équilibre après une administration quotidienne devraient être atteints le troisième jour après le début du traitement chez la plupart des patients.

Effets des aliments

L'absorption de l'alpelisib est affectée par la présence d'aliments. Chez des volontaires sains après une dose orale unique de 300 mg d'alpelisib, par rapport à un état de jeûne, un repas riche en graisses et riche en calories (RGRC) (985 calories avec 58,1 g de graisses) a augmenté l' ASC_{inf} de 73 % et la C_{max} de 84 %, tandis qu'un repas pauvre en graisses et pauvre en calories (PGPC) (334 calories avec 8,7 g de graisses) a augmenté l' ASC_{inf} de 77 % et la C_{max} de 145 %. Aucune différence significative n'a été observée pour l' ASC_{inf} entre le PGPC et le RGRC avec un ratio des moyennes géométriques de 0,978 (IC : 0,876 à 1,09), ce qui montre que ni la teneur en graisses ni la consommation calorique globale n'ont un impact notable sur l'absorption. L'augmentation de la solubilité gastro-intestinale par la bile, sécrétée en réponse à la prise d'aliments, est la cause éventuelle de l'effet de l'alimentation. Par conséquent, Piqray doit être pris immédiatement après la prise de nourriture approximativement à la même heure chaque jour.

Distribution

L'alpelisib se lie modérément aux protéines, avec une fraction libre de 10,8 %, quelle que soit la concentration. L'alpelisib a été distribué de manière équivalente entre les hématies et le plasma, avec un ratio sang/plasma *in vivo* moyen de 1,03. Dans la mesure où l'alpelisib est un substrat des transporteurs d'efflux chez l'homme, il n'est pas attendu un passage de la barrière hémato-méningée chez l'homme. Le volume de distribution de l'alpelisib à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) est estimé à 114 litres (coefficient de variation [CV] intersujets en pourcentage = 46 %).

Biotransformation

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

Élimination

L'alpelisib montre une faible clairance de 9,2 l/h (CV % = 21 %), sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population après un repas. La demi-vie dérivée de la population, indépendante de la dose et du temps, a été de 8 à 9 heures à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne unique de 300 mg.

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

Linéarité/non-linéarité

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

Interaction métabolique

Substrats du CYP3A4

Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec l'évérolimus, substrat sensible du CYP3A4, l'ASC a été augmentée de 11,2 %. Aucun changement cliniquement significatif n'est attendu à la suite de l'interaction médicamenteuse avec les substrats du CYP3A4.

Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4

Les effets des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4 n'ont pas été évalués dans les études cliniques. Aucune modification cliniquement significative dans l'exposition globale n'est attendue en raison de la faible fraction (<15%) métabolisée par le CYP3A4.

Interactions basées sur les transporteurs

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

In vitro, l'alpelisib n'a montré qu'une faible inhibition sur les transporteurs d'efflux exprimés de manière ubiquitaire (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), les transporteurs porteurs de solutés à l'entrée du foie (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) et les transporteurs porteurs de solutés dans le rein (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Dans la mesure où les concentrations systémiques à l'état d'équilibre du produit non lié (ou les concentrations à l'entrée du foie) à la dose thérapeutique et à la dose maximale tolérée sont significativement inférieures aux constantes d'inhibition du produit non lié déterminées expérimentalement ou CI_{50} , l'inhibition ne se manifesterait pas de manière cliniquement significative. En raison des fortes concentrations d'alpelisib dans la lumière de l'intestin, un effet sur la glycoprotéine P (P-gp) intestinale et sur la BCRP ne peut être totalement exclu.

Populations particulières

Effets de l'âge, du poids et du sexe

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré qu'il n'existait aucun effet cliniquement significatif de l'âge, du poids corporel ou du genre sur l'exposition systémique à l'alpelisib, qui nécessiterait un ajustement posologique de Piqray.

Patients pédiatriques (en dessous de 18 ans)

Les propriétés pharmacocinétiques de Piqray chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés (65 ans et plus)

Parmi 284 patients ayant reçu Piqray au cours de l'étude de phase III (dans le bras alpelisib associé au fulvestrant), 117 patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 34 patients avaient entre 75 et 87 ans. Aucune différence globale au niveau de l'exposition à Piqray n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population et les analyses pharmacocinétiques provenant d'une étude de phase I menée chez des patients cancéreux japonais a montré qu'il n'existait aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur l'exposition systémique à Piqray.

Les paramètres pharmacocinétiques non compartimentaux après des doses quotidiennes uniques et multiples de Piqray chez les patients japonais ont été très similaires à ceux rapportés dans la population caucasienne.

Insuffisance rénale

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 117 patients présentant une fonction rénale normale ($DFGe \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CLCr \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 patients présentant une insuffisance rénale légère ($DFGe 60 \text{ à } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($CLCr 60 \text{ à } < 90 \text{ ml/min}$) et 45 patients présentant une insuffisance rénale modérée ($DFGe 30 \text{ à } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), une insuffisance rénale légère et modérée n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'alpelisib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique modérée et sévère n'ont eu qu'un effet négligeable sur l'exposition à l'alpelisib (voir rubrique 4.2). L'exposition moyenne à l'alpelisib a été augmentée d'un facteur de 1,26 chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (ratio des moyennes géométriques [RMG] : 1,00 pour la C_{max} ; 1,26 pour l' ASC_{last}/ASC_{inf}).

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population ayant inclus 230 patients présentant une fonction hépatique normale, 41 patients présentant une insuffisance hépatique légère et aucun patient ne présentant une insuffisance hépatique modérée, confirmant les résultats de l'étude spécifique sur l'insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique légère et modérée n'ont aucun effet sur l'exposition à l'alpelisib (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité et toxicité par administration répétée

La majorité des effets observés avec l'alpelisib ont été liés à l'activité pharmacologique de l'alpelisib en tant qu'inhibiteur spécifique de $p110\alpha$ de la voie de PI3K, comme l'influence sur l'homéostasie du glucose entraînant une hyperglycémie, et le risque d'augmentation de la pression artérielle. La moelle osseuse et le tissu lymphoïde, le pancréas et certains organes reproducteurs des deux sexes ont été les principaux organes cibles pour les effets indésirables. Les effets sur la moelle osseuse et le tissu lymphoïde ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement. Les effets sur le pancréas et les organes reproducteurs ne se sont pas complètement réversibles mais une tendance vers une cette réversibilité a été montrée.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

In vitro, une inhibition des canaux hERG (CI_{50} de $9,4 \mu\text{M}$) a été montrée à des concentrations ~13 fois supérieures à l'exposition chez l'Homme, à la dose recommandée de 300 mg/jour. Aucun effet électrophysiologique significatif n'a été constaté chez le chien.

Carcinogénicité et mutagénicité

Les résultats des études de génotoxicité standard avec l'alpelisib étaient négatifs. Dans une étude de toxicité par administration répétée chez le rat, où une analyse du micronoyau était intégrée, les niveaux d'exposition à l'alpelisib étaient 1,4 fois supérieur chez les mâles et 2 fois supérieurs chez les femelles par rapport à l'exposition thérapeutique chez les humains adultes traités par la dose recommandée. Par conséquent, un potentiel génotoxique de l'alpelisib chez l'Homme ne peut être exclue.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Des études de développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin ont démontré que l'administration orale d'alpelisib au cours de l'organogenèse induisait une embryotoxicité, une fœtotoxicité et une tératogénicité. Chez le rat et le lapin, après une exposition prénatale à l'alpelisib, il a été observé une augmentation de l'incidence des pertes pré et post-implantation, une réduction des poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales (élargissement du ventricule cérébral, diminution de l'ossification osseuse et malformations squelettiques), à partir d'expositions inférieures à celles chez l'Homme à la dose maximale recommandée de 300 mg, indiquant une pertinence clinique potentielle.

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez le rat. Cependant, dans des études de toxicité par administration répétée, des effets indésirables ont été observés sur les organes reproducteurs, tels que une atrophie vaginale ou utérine et une variation du cycle œstral chez le rat, des diminutions du poids de la prostate et des testicules chez le rat et le chien, et l'atrophie de la prostate chez le chien à des doses cliniquement significatives sur la base de l'AUC.

Phototoxicité

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Mannitol
Glycolate sodique d'amidon
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Oxyde de fer, noir (E172)
Oxyde de fer, rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Piqray 50 mg et 200 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 28 comprimés pelliculés (14 de 50 mg et 14 de 200 mg) ou 56 comprimés pelliculés (28 de 50 mg et 28 de 200 mg).

Conditionnements multiples contenant 168 comprimés pelliculés (3x 56, chacun comprenant 28 comprimés de 50 mg et 28 comprimés de 200 mg).

Piqray 150 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 28 ou 56 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples contenant 168 (3x 56) comprimés pelliculés.

Piqray 200 mg comprimés pelliculés

Conditionnements contenant 14 ou 28 comprimés pelliculés.

Conditionnements multiples contenant 84 (3x 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/20/1455/001-009

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

27 juillet 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovénie

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Piqray dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit valider avec l'Autorité Nationale Compétente le contenu et le format du programme éducationnel, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect de ce programme.

Le programme éducationnel vise à augmenter la connaissance et à fournir des informations sur les signes et les symptômes de l'hyperglycémie sévère, y compris l'acidocétose, et comment les prendre en charge.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat-Membre où Piqray est commercialisé, tous les professionnels de santé amenés à prescrire Piqray aient reçu et ont accès au matériel éducationnel réservé aux médecins.

Le matériel éducationnel destiné aux médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La brochure destinée aux professionnels de santé

La brochure destinée aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- **Avant l'initiation du traitement**

- Piqray est associé à une augmentation du risque de survenue d'une hyperglycémie.
- Les patients à risque plus élevé (diabétiques, pré-diabétiques, dont la glycémie à jeun > 250 mg/dL, dont l'IMC \geq 30, ou l'âge \geq 75 ans), doivent consulter un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.
- Le traitement antidiabétique actuel du patient pourrait être affecté par le traitement par l'alpelisib du fait d'une interaction avec les antidiabétiques oraux métabolisés par les CYP2C9 et CYP2C8 (ce qui comprend sans s'y limiter, le repaglinide, la rosiglitazone, le glipizide et le tolbutamide).
- Contrôler la glycémie à jeun (GAJ) et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et optimiser la glycémie du patient avant de commencer le traitement par l'alpelisib.
- Conseiller les patients sur le risque de survenue d'une hyperglycémie, la nécessité de changer ses habitudes hygiéno-diététiques, les signes et symptômes de l'hyperglycémie (par ex. soif excessive, mictions plus fréquentes ou quantité d'urine plus importante que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids, difficultés pour respirer, maux de tête, nausées, vomissements) et l'importance de contacter immédiatement un professionnel de santé si ces symptômes apparaissent.

- **Pendant le traitement**

- Suivre le calendrier de la surveillance de la glycémie à jeun conformément à l'information produit de Piqray. Veuillez noter qu'il y a différents calendriers pour les patients avec et sans facteurs de risque.
- En cas d'hyperglycémie, suivre le tableau de prise en charge de l'hyperglycémie et de modification de la posologie conformément à l'information patient de Piqray.
- Quand un traitement antidiabétique est initié, les interactions médicamenteuses possibles doivent être prises en considération.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'AMM met en oeuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-dessous :

Description	Date d'échéance
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'évaluer de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité à long-terme de l'alpelisib en association au fulvestrant chez des femmes ménopausées, et des hommes, atteints d'un cancer du sein avancé avec une mutation PIK3CA, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2)-négatifs après progression de la maladie suivant une hormonothérapie en monothérapie, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique final de l'étude de phase III CBYL719C2301 (SOLAR-1) randomisée, contrôlée par placebo.	31 Août 2022

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 150 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 150 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés
Traitement pour 14 jours à **300 mg par jour**.
56 comprimés
Traitement pour 28 jours à **300 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/001	28 comprimés pelliculés de 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 comprimés pelliculés de 150 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 150 MG (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 150 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 168 (3x 56) comprimés
3x 28 jours de traitement à **300 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimés pelliculés de 150 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE
CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 150 MG (SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 150 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

56 comprimés

Traitement pour 28 jours à **300 mg par jour**.

Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimés pelliculés de 150 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

ÉTUI DES PLAQUETTES DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 150 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 150 mg comprimé
alpelisib

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 200 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés
Traitement pour 14 jours à **200 mg par jour.**
28 comprimés
Traitement pour 28 jours à **200 mg par jour.**

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/007	14 comprimés pelliculés de 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 200 MG (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 84 (3x 28) comprimés
3x 28 jours de traitement à **200 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 200 MG (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'alpelisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés

28 jours de traitement à **200 mg par jour**.

Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

ÉTUI DES PLAQUETTES DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 200 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 200 mg comprimé
alpelisib

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

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

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG ET 200 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 50 mg comprimé pelliculé
Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés de 50 mg
14 comprimés de 200 mg
14 jours de traitement à **250 mg par jour**.
28 comprimés de 50 mg
28 comprimés de 200 mg
28 jours de traitement à **250 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/20/1455/004	14 comprimés pelliculés de 50 mg + 14 comprimés pelliculés de 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 comprimés pelliculés de 50 mg + 28 comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION EN BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG ET 200 MG (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 50 mg comprimé pelliculé
Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple :
84 (3x28) comprimés de 50 mg
84 (3x28) comprimés de 200 mg
3x 28 jours de traitement à **250 mg par jour**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) comprimés pelliculés de 50 mg + 84 (3x28)
comprimés pelliculés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CONDITIONNEMENT INTÉRMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE
CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG ET 200 MG (SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 50 mg comprimé pelliculé
Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés de 50 mg
28 comprimés de 200 mg
28 jours de traitement à **250 mg par jour**.
Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/20/1455/006

84 comprimés pelliculés de 50 mg + 84 comprimés pelliculés de 200 mg (3x 28 + 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

ÉTUI DES PLAQUETTES DES BOÎTES CONTENANT DES COMPRIMÉS DE 50 MG ET 200 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Piqray 50 mg comprimé
Piqray 200 mg comprimé
alpelisib

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

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

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Piqray 50 mg comprimé pelliculé
Piqray 150 mg comprimé pelliculé
Piqray 200 mg comprimé pelliculé
alpelisib

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

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

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

Que contient cette notice? :

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

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

Qu'est-ce que Piqray

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

A quoi sert Piqray?

Piqray est utilisé pour le traitement des femmes ménopausées, et des hommes, présentant un type de cancer du sein appelé cancer du sein avancé positif aux récepteurs hormonaux (RH+), négatif aux récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER2-). Piqray est utilisé en association avec le fulvestrant, un traitement anticancéreux hormonal, chez les patients dont le cancer n'a pas répondu aux autres traitements hormonaux et qui présentent certaines modifications (mutations) d'un gène appelé PIK3CA.

Votre médecin prélèvera un échantillon de votre sang et/ou de votre tissu tumoral, qui sera testé pour détecter ces mutations de PIK3CA. Si le résultat est positif, votre cancer répondra probablement au traitement par Piqray.

Comment fonctionne Piqray?

Piqray agit en bloquant les effets d'enzymes appelées phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). Ces enzymes aident les cellules cancéreuses à se développer et à se multiplier. En bloquant leur action, Piqray peut réduire la croissance et la propagation du cancer et aider à détruire les cellules cancéreuses.

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

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

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

Ne prenez jamais Piqray :

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

Avertissements et précautions

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

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

- Si vous avez ou avez eu des taux élevés de sucre dans le sang ou du diabète (ou des signes d'augmentation des taux de sucre, notamment la sensation d'avoir très soif et une bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude, une fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec perte de poids).
- Si vous avez eu un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), un érythème polymorphe (EP), une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou une nécrolyse épidermique toxique (dont les symptômes éventuels comprennent une rougeur de la peau, la formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, la peau qui pèle, avec ou sans fièvre, et une éruption cutanée).
- Si vous avez une maladie grave osseuse qui affecte la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).

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

- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification de votre niveau de conscience, baisse de tension, rougeur de la peau, gonflement du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possible d'une réaction allergique grave)
- Apparition ou aggravation de problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (signes possibles d'une pneumopathie non infectieuse ou d'une pneumonie)
- Sensation d'avoir très soif et de bouche sèche, si vous urinez plus souvent que d'habitude, fatigue, nausée, si vous avez plus d'appétit associé à une perte de poids, (symptômes possibles d'un taux de sucre élevé dans votre sang)
- Eruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, pouvant être parfois accompagnées de fièvre (signes possibles d'une des affections cutanées suivantes : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe (EP), réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ou nécrolyse épidermique toxique (NET)).
- Apparition ou aggravation de symptômes affectant votre bouche (comme des dents qui bougent, une douleur ou un gonflement, l'absence de cicatrisation de plaies buccales, ou un écoulement).
- Piqray peut causer des diarrhées sévères.

Votre médecin pourra avoir besoin de traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose de traitement ou arrêter définitivement votre traitement par Piqray.

Tests sanguins avant et pendant votre traitement par Piqray

Votre médecin fera réaliser des tests sanguins avant et régulièrement pendant le traitement par Piqray pour surveiller votre taux de sucre. Sur la base des résultats, votre médecin prendra toutes les mesures nécessaires, comme la prescription d'un médicament pour diminuer votre taux de sucre sanguin. Si nécessaire, votre médecin peut décider d'interrompre temporairement le traitement par Piqray ou de réduire votre dose de Piqray pour permettre à votre taux de sucre sanguin de diminuer. Votre médecin peut également décider d'arrêter le traitement par Piqray de façon permanente.

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

- Votre médecin vous dira exactement quand et où faire les analyses sanguines. Le traitement par Piqray ne peut débuter que si les analyses montrent que vous avez des taux de sucre sanguin corrects. Ceci car Piqray peut augmenter le taux de sucre dans votre sang (hyperglycémie), ce qui pourrait être grave et nécessiter un traitement. Seuls des contrôles sanguins à jeun réguliers peuvent permettre à votre médecin de savoir si vous développez une hyperglycémie.
- Votre médecin vous dira exactement quand et où contrôler votre taux de sucre dans le sang. Cela sera nécessaire plus fréquemment au cours des 4 premières semaines de traitement et surtout au cours des 2 premières semaines de traitement par Piqray. Par la suite, des contrôles sanguins seront nécessaires au moins une fois par mois, selon vos taux de sucre sanguin.

Enfants et adolescents

Piqray ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Piqray

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

- l'eltrombopag, un médicament utilisé pour traiter un taux de plaquettes bas
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein, notamment le lapatinib, l'évérolimus ou le ribociclib
- le pantoprazole, un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac et réduire la quantité d'acide produit dans votre estomac
- le midazolam, utilisé comme sédatif ou pour les troubles du sommeil
- la rifampicine, un médicament pour traiter la tuberculose et d'autres infections graves
- l'encorafenib, un médicament utilisé pour traiter un certain type de cancer de la peau
- la warfarine, un médicament utilisé pour réduire la capacité du sang à coaguler

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Piqray ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, ou pouvant être enceintes ou qui allaitent. Piqray peut être nocif pour la santé de l'enfant à naître. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise de Piqray. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels à prendre Piqray pendant la grossesse ou l'allaitement.

Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte, votre médecin exclura une grossesse existante avant de commencer à vous traiter par Piqray. Cela peut inclure la réalisation d'un test de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de Piqray. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes appropriées. Si vous pensez être enceinte après avoir commencé le traitement par Piqray, prévenez immédiatement votre médecin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Piqray contient du sodium

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

3. Comment prendre Piqray

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

Quelle quantité de Piqray prendre

La dose initiale habituelle de Piqray est 300 mg une fois par jour. Votre médecin décidera quelle est la bonne dose pour vous.

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

- une dose de 300 mg : deux comprimés de 150 mg
- une dose de 250 mg : un comprimé de 200 mg et un comprimé de 50 mg
- une dose de 200 mg : un comprimé de 200 mg

Si vous vomissez après avoir pris votre ou vos comprimé(s) de Piqray, ne prenez pas d'autres comprimés avant la prochaine prise prévue.

Votre médecin déterminera la dose de fulvestrant que vous devrez recevoir et quand la recevoir.

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

Quand prendre Piqray

Les comprimés de Piqray sont fournis dans des conditionnements contenant des plaquettes. Chaque plaquette présente les comprimés à prendre chaque jour de la semaine. Suivez les instructions sur la plaquette.

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

Comment prendre Piqray

Les comprimés de Piqray doivent être avalés entiers, ils ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant d'être avalés. Vous ne devez pas avaler un comprimé qui est cassé, craquelé ou endommagé de quel qu'autre façon car vous pourriez ne pas prendre la dose entière.

Combien de temps prendre Piqray

Prenez Piqray aussi longtemps que le médecin vous l'indiquera.

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Piqray

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

Si vous arrêtez de prendre Piqray

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Certains effets indésirables peuvent être graves.

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

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 patient sur 10

- Sensation de soif importante, fait d'uriner plus souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus importantes que d'habitude, augmentation de l'appétit avec une perte de poids (symptômes possibles d'une augmentation des taux de sucre sanguin, aussi appelée hyperglycémie)
- Fièvre, toux, écoulement nasal, augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, douleurs aux articulations, éruption cutanée, sueurs nocturnes, perte de poids (symptômes possibles d'une diminution du nombre de lymphocytes, un certain type de globules blancs)

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, essoufflement, difficultés à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements, vertiges, modification du niveau de conscience, baisse de tension, rougissement de la peau, gonflement du visage et/ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau (signes possibles d'une réaction allergique grave)
- Problèmes respiratoires incluant une respiration difficile ou douloureuse, une toux, une respiration rapide, une coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau, des hoquets (symptômes possibles de pneumopathie non infectieuses)
- Fait d'uriner moins souvent que d'habitude ou d'uriner des quantités plus faibles que d'habitude, gonflement des jambes, des chevilles et autour des yeux, fatigue, confusion, nausées, convulsions, douleur thoracique (symptômes possibles d'une insuffisance rénale aiguë)
- Douleur, gonflement ou engourdissement de la mâchoire, sensation de lourdeur de la mâchoire ou perte d'une dent (symptômes possibles d'une ostéonécrose de la mâchoire)
- Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle (symptômes possibles d'un érythème polymorphe)

Peu fréquent : *pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100*

- Difficulté à respirer, maux de tête, nausées, vomissements (symptômes possibles d'une affection appelée acidocétose, qui correspond à une concentration élevée d'acides dans le sang).
- Douleur importante dans le haut de l'estomac (signe possible d'une pancréatite).
- Eruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, fièvre (symptômes possibles d'un syndrome de Stevens-Johnson).

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant être estimée d'après les données disponibles

- Eruption cutanée, fièvre (symptômes possibles d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS))

Autres effets indésirables possibles

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

Très fréquent :

- Mictions douloureuses et fréquentes (symptômes possibles d'une infection des voies urinaires)
- Fatigue, pâleur de la peau (signes potentiels d'une anémie, qui consiste en une diminution du nombre de globules rouges)
- Saignements ou apparition de bleus spontanés (signes d'un faible niveau de thrombocytes, aussi appelés plaquettes, dans le sang)
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Altération du goût (dysgueusie)
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Plaies dans la bouche (aphtes) ou ulcérations avec inflammation des gencives (stomatite)
- Douleur abdominale
- Brûlures d'estomac, indigestion (dyspepsie)
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux ou devenant plus fins (alopécie)
- Démangeaisons (prurit)
- Sécheresse de la peau
- Fatigue
- Douleur, rougeur et gonflement des voies respiratoires ou du tube digestif ou des muqueuses génitales (inflammation des muqueuses)
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique)
- Fièvre (pyrexie)
- Sécheresse des muqueuses
- Perte de poids
- Diminution du taux de calcium dans le sang, ce qui peut parfois causer des crampes (hypocalcémie)
- Diminution du taux de potassium dans le sang, associée à une faiblesse musculaire, des spasmes musculaires ou un rythme cardiaque anormal (hypokaliémie)

Fréquent :

- Déshydratation
- Difficultés d'endormissement (insomnie)
- Sécheresse de l'oeil
- Vision floue
- Céphalée, vertiges (signes possibles d'une pression artérielle haute)
- Gonflement d'une partie ou de la totalité du bras (y compris les doigts) ou de la jambe (y compris les orteils), sensation de lourdeur, limitation des mouvements, gêne, épaissement de la peau et infections récurrentes (symptômes possibles d'un lymphœdème)
- Douleurs dentaires
- Saignement, douleur ou épaissement des gencives (signes d'une inflammation des gencives)
- Lèvres fissurées ou gercées (chéilite)
- Douleurs gingivales
- Erythème
- Inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- Rougissement et/ou gonflement et éventuellement desquamation de la paume des mains et de la plante des pieds, pouvant s'accompagner d'une sensation de picotements et d'une douleur de type brûlure (signe du syndrome main-pied)
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Gonflement généralisé (œdème)

Pendant le traitement par Piqray, les résultats des analyses sanguines indiquées ci-dessous peuvent être anormaux :

Très fréquent :

- Concentrations sanguines élevées des enzymes suivantes : gamma glutamyl-transférase, alanine aminotransférase, lipase
- Taux de sucre sanguin élevée
- Créatininémie et/ou taux de calcium élevé(e)(s)
- Faible taux sanguin de lymphocytes, plaquettes, sucre, hémoglobine et/ou albumine
- Augmentation du temps de céphaline activée (mesure de la capacité de coagulation du sang)

Fréquent :

- Taux sanguin d'hémoglobine glycosylée élevé (un marqueur du taux de sucre dans le sang des 8 à 12 dernières semaines)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Piqray

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Piqray

- La substance active de Piqray est l'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Piqray 50 mg contient 50 mg d'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Piqray 150 mg contient 150 mg d'alpelisib.
- Chaque comprimé pelliculé de Piqray 200 mg contient 200 mg d'alpelisib.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, mannitol, glycolate sodique d'amidon, hypromellose, stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : hypromellose, oxyde de fer rouge et noir (E172), dioxyde de titane (E171), macrogol, talc.

Comment se présente Piqray et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Piqray 50 mg sont de couleur rose clair, ronds et portent l'inscription « L7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face. Diamètre approximatif : 7,2 mm.

Les comprimés pelliculés de Piqray 150 mg sont rouge pâle, ovales et portent l'inscription "UL7" sur une face et "NVR" sur l'autre face. Taille approximative : 14,2 mm (longueur); 5,7 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Piqray 200 mg sont rouge clair, ovales et portent l'inscription "YL7" sur une face et "NVR" sur l'autre face. Taille approximative : 16,2 mm (longueur); 6,5 mm (largeur).

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

- Conditionnements contenant les comprimés pelliculés de 50 mg et 200 mg (pour les patients avec une dose journalière de 250 mg)
 - Conditionnements contenant 14 jours de traitement : 28 comprimés pelliculés (14 de 50 mg et 14 de 200 mg)
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 56 comprimés pelliculés (28 de 50 mg et 28 de 200 mg).
 - Conditionnements multiples contenant 168 comprimés pelliculés (3x 56, chacun comprenant 28 comprimés de 50 mg et 28 comprimés de 200 mg).
- Conditionnements contenant des comprimés pelliculés de 150 mg (pour les patients avec une dose journalière de 300 mg)
 - Conditionnements contenant 14 jours de traitement : 28 comprimés pelliculés.
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 56 comprimés pelliculés.
 - Conditionnements multiples contenant 168 (3x 56) comprimés pelliculés.
- Conditionnements contenant des comprimés pelliculés de 200 mg (pour les patients avec une dose journalière de 200 mg)
 - Conditionnements contenant 14 jours de traitement : 14 comprimés pelliculés
 - Conditionnements contenant 28 jours de traitement : 28 comprimés pelliculés
 - Conditionnements multiples contenant 84 (3 x 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovénie

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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