

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament PIQRAY® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament PIQRAY®. (RMA version 08/2021)

PIQRAY® 50 mg et 150 mg et 200 mg comprimés pelliculés (alpelisib)

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.**

Brochure destinée aux professionnels de santé

Considérations avant l'initiation du traitement et pendant le traitement avec PIQRAY®

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de prescrire Piqray®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »



Indication thérapeutique

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.



Avant l'initiation du traitement avec PIQRAY

Des hyperglycémies sévères, dans certains cas associés à un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique ou une acidocétose, ont été observées chez des patients traités par Piqray. Certains cas d'acidocétoses avec une évolution fatale ont été rapportés depuis la commercialisation.¹

- ✓ PIQRAY est associé à une augmentation du risque de survenue d'une hyperglycémie.¹
- ✓ 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.¹
- ✓ L'hyperglycémie est généralement gérable et réversible. Une prise en charge précoce et adaptée permet de bien gérer et contrôler l'hyperglycémie dans la majorité des cas.
 - Dans l'étude phase III (SOLAR-1), 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.¹
 - Chez les 162 patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 2, 155 avaient présenté une amélioration d'au moins 1 grade, le délai médian d'amélioration depuis la première occurrence était de 8 jours (IC à 95 % : 8 à 10 jours).¹
 - 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 patients présentant une GAJ élevée qui avaient 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.¹

- ✓ 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.¹
- ✓ Les patients à risque plus élevé (diabétiques, pré-diabétiques, dont la glycémie à jeun > 250 mg/dL, dont l'IMC ≥ 30, ou l'âge ≥ 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).¹
- ✓ 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.¹

IMC: indice de masse corporelle; GAJ: glycémie à jeun; HbA1c: hémoglobine glycosylée



Pendant le traitement avec PIQRAY

- ✓ Veuillez noter qu'il existe des calendriers de contrôles différents pour les patients avec et sans facteurs de risque.

Recommandations de surveillance pour tous les patients traités avec PIQRAY

Glycémie à jeun (GAJ)

- ✓ 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.¹

Mois 1				Mois 2			
Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = semaine de contrôle

- ✓ 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*.¹

Contrôle d'HbA1c

- ✓ L'HbA1c doit être contrôlée après 4 semaines de traitement et tous les 3 mois par la suite.¹

Mois 1				Mois 4			Mois 7		
Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine
1	2	3	4	2	3	4	2	3	4

■ = semaine de contrôle

Recommandations de surveillance pour patients diabétiques, pré-diabétiques, avec un IMC ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans traités par PIQRAY

Glycémie à jeun (GAJ)

- ✓ Veuillez consulter la rubrique en haut "Guidance de surveillance pour tous les patients traités avec PIQRAY".¹
- ✓ Surveillance/auto-surveillance de la glycémie à jeun quotidiennement pendant les 2 premières semaines de traitement*.¹ 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*.

HbA1c

- ✓ Veuillez consulter la rubrique en haut "Guidance de surveillance pour tous les patients traités avec PIQRAY".¹

* Tous les contrôles de la glycémie doivent être réalisés selon les indications cliniques, à la discrétion du médecin.

! Surveillance et ajustement de la posologie de PIQRAY en cas d'hyperglycémie

✓ 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.

✓ Les modifications de dose et la gestion ne doivent être basées que sur les valeurs (plasma/sang) de la glycémie à jeun.

Valeurs de glycémie à jeun ^{*a}	Modification initiale du posologie	Recommandations de gestion médicale	Surveillance et ajustement de la posologie de PIQRAY
>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 ^b .	
>160-250 mg/dl ou >8,9-13,9 mmol/L	 Aucun ajustement de la posologie de PIQRAY n'est nécessaire.	 Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral ^b .	Si la GAJ ne diminue pas jusqu'à une valeur ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant l'administration d'un traitement antidiabétique oral approprié ^a , réduire la dose de Piqray d'un palier et suivre les recommandations spécifiques en fonction des valeurs de la GAJ.
>250-500 mg/dl ou >13,9-27,8 mmol/L	 Interrompre PIQRAY.	<p> Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral et envisager des antidiabétiques supplémentaires (comme l'insuline^b) pendant 1 à 2 jour(s) jusqu'à résolution de l'hyperglycémie, en fonction de la situation clinique.</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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 160 mg/dL ou 8,9 mmol/L dans les 21 jours suivant un traitement antidiabétique approprié^b, arrêter définitivement le traitement par PIQRAY.</p>
>500 mg/dl ou >27,8 mmol/L	 Interrompre PIQRAY.	<p> Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié^b.</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> Recontrôler la GAJ dans les 24 heures qui suivent, et en fonction de la situation clinique.</p>	<p>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.</p> <p>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>

^aUn traitement par antidiabétiques appropriés, tels que la metformine, les inhibiteurs de la SGLT2 et les insulino-sensibilisants (comme les glitazones ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) 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. ^bComme cela a été recommandé dans l'étude clinique SOLAR-1, 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.

Recommandations de gestion en cas d'hyperglycémie

- Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager, et elle est recommandée pour les patients pré-diabétiques ou pour ceux présentant une glycémie à jeun (GAJ) > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L, un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ou un âge ≥ 75 ans. Les patients diabétiques doivent toujours consulter un diabétologue ou un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie. 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).
- Dans l'étude SOLAR-1, 87,4 % (166/190) des patients ont été traités par un traitement antidiabétique.¹
 - Chez la plupart des patients (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).
- Quand un traitement antidiabétique est initié, les interactions médicamenteuses possibles doivent être prises en considération.¹

Dans SOLAR-1, la metformine était recommandée selon la guidance suivante en cas d'hyperglycémie.¹



D'autres sensibilisateurs à l'insuline comme les thiazolidinediones ou les inhibiteurs de DPP-4 peuvent également être utilisés comme traitement antidiabétique.

*La posologie recommandée maximale de metformine dans SOLAR-1 était 2000 mg par jour.

- 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.¹

Surveillance de la glycémie à jeun (plasma ou sang) pendant les 8 premières semaines

- Surveillez la glycémie à jeun au moins une fois par semaine.¹

Mois 1				Mois 2			
Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = semaine de contrôle

Surveillance de la glycémie à jeun (plasma ou sang) après les 8 premières semaines

- Contrôler la glycémie à jeun une fois toutes les deux semaines et comme cliniquement indiqué.¹

Mois 3				Mois 4			
Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine	Semaine
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = semaine de contrôle

- Une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est systématiquement à envisager.¹

Notification des effets indésirables

En Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Piqray à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

L'adresse de la boîte postale de l'AFMPS (Boîte postale 97, 1000 Bruxelles Madou) peut également être utilisée.

Les événements indésirables doivent également être signalés à Novartis par fax au 02/246.17.00 ou par e-mail à l'adresse : drug.safety_belgium@novartis.com ou au numéro vert : 0800/94.368. Pour les effets indésirables signalés, voir la rubrique RCP sous 4.8 Effets indésirables.

Au Grand-Duché de Luxembourg

Les effets indésirables sont à notifier au: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy,

Notification des effets indésirables

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou à :

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Bâtiment Greenfinch, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les évènements indésirables doivent également être signalés à Novartis par fax au +32 2 246 17 00 ou par e-mail à l'adresse : drug.safety_belgium@novartis.com ou au numero: +32 475 31 97 92 .

Pour les effets indésirables signalés, voir la rubrique RCP sous 4.8 Effets indésirables.

Références: 1. PIQRAY® (alpelisib) EU Résumé des Caractéristiques du Produit Novartis. Mai 2021.

