

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel PIQRAY®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van PIQRAY® te waarborgen (RMA versie 08/2021).

PIQRAY® 50 mg en 150 mg en 200 mg filmomhulde tabletten (alpelisib)

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring**

Gids voor professionele zorgverleners

Overwegingen voor het starten van en tijdens de behandeling met PIQRAY®

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer PIQRAY® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

Therapeutische indicatie

PIQRAY is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, en mannen, met lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie.

Vóór het starten van de behandeling met PIQRAY

Ernstige hyperglykemie, in sommige gevallen geassocieerd met hyperglykemisch hyperosmolair niet-ketotisch syndroom (HHNKS) of ketoacidose, is waargenomen bij patiënten behandeld met Piqray. Er is een aantal gevallen van ketoacidose met fatale afloop gemeld in de postmarketingsetting.¹

- ✓ PIQRAY is geassocieerd met een verhoogd risico op hyperglykemie.¹
- ✓ De PI3K/AKT-sigtaaltransductieroute is verantwoordelijk voor glucosehomeostase en hyperglykemie is een verwachte on-target bijwerking van PI3K-remming.¹
- ✓ Hyperglykemie is over het algemeen handelbaar en omkeerbaar
 - In het fase III-onderzoek (SOLAR-1) werd hyperglykemie (NPG > 160 mg/dl) gemeld bij 190 (66,9%) patiënten; gevallen van graad 2 (NPG 160-250 mg/dl), graad 3 (NPG > 250-500 mg/dl) en graad 4 (NPG > 500 mg/dl) werden gemeld bij respectievelijk 16,2%, 33,8% en 4,6% van de patiënten.¹
 - Van de 162 patiënten met graad ≥ 2 hyperglykemie hadden er 155 ten minste 1 graad verbetering en de mediane tijd tot verbetering vanaf het eerste voorval was 8 dagen (95%-BI: 8 tot 10).¹
 - Orale antidiabetische medicatie werd gebruikt bij 154 patiënten. Van deze 154 patiënten, zetten 17 (11,0%) de studiebehandeling stop vanwege hyperglykemie. Gelijktijdige insuline-medicatie werd gebruikt bij 54 patiënten; van deze zetten 13 (24,1%) de studiebehandeling stop vanwege hyperglykemie.
 - Bij de patiënten met verhoogde NPG die de behandeling met fulvestrant voortzetten na stopzetting van PIQRAY (n=58), keerde bij 98,3% (n=57) de NPG-spiegel terug naar de uitgangswaarde.¹
- ✓ Test op nuchtere plasmagluucose (NPG) en HbA1c en optimaliseer de bloedglucose-spiegel van de patiënt vóór het starten van behandeling met alpelisib.¹
- ✓ Patiënten met een hoger risico (diabetisch, prediabetisch, een NPG > 250 mg/dl, een BMI ≥ 30 of ≥ 75 jaar oud) moeten overleg hebben met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.
- ✓ De actuele antidiabetische behandeling van de patiënt zou beïnvloed kunnen worden door de behandeling met PIQRAY door interactie met orale antidiabetica die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP2C8 (waaronder begrepen, maar niet beperkt tot, repaglinide, rosiglitazon, glipizide en tolbutamide).¹
- ✓ Adviseer patiënten over het risico op hyperglykemie, de nood aan levensstijlveranderingen, klachten en verschijnselen van hyperglykemie (bijv. overmatige dorst, vaker plassen dan gewoonlijk of een grotere hoeveelheid urine dan gewoonlijk, verhoogde eetlust met gewichtsverlies, moeilijk ademen, hoofdpijn, misselijkheid, braken) en het belang om een professionele zorgverlener te raadplegen als verschijnselen zich voordoen.¹

BMI: body mass index ; NPG: nuchtere plasmagluucose ; HbA1c: geglycosyleerd hemoglobine

Tijdens de behandeling met PIQRAY

- ✓ Let op: er zijn verschillende schema's voor patiënten met en zonder risicofactoren.

Controleaanbevelingen voor alle patiënten die behandeld worden met PIQRAY

Nuchtere glucose NG

- ✓ NG controleren in week 1, 2, 4, 6 en 8 na de start van de behandeling, en daarna maandelijks.¹

Maand 1				Maand 2			
Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = controle week

- ✓ Regelmatig nuchtere glucose (zelf) controleren, vaker in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling, volgens de instructies van een professionele zorgverlener*.¹

HbA1c controle

- ✓ HbA1c dient na 4 weken behandeling en daarna elke 3 maanden te worden gecontroleerd.¹

Maand 1				Maand 4			Maand 7		
Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	
1	2	3	4	2	3	4	2	3	4

■ = controle week

Controleaanbevelingen voor patiënten met diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 of leeftijd ≥ 75 jaar behandeld met PIQRAY

Nuchtere glucose NG

- ✓ Gelieve bovenstaande rubriek "Controleaanbevelingen voor alle patiënten die behandeld worden met PIQRAY" te raadplegen.¹
- ✓ Dagelijks in de eerste 2 weken van de behandeling nuchtere glucose (zelf) controleren*.¹ Vervolgens doorgaan met controleren van nuchtere glucose, zo frequent als nodig is om de hyperglykemie te behandelen, volgens de instructies van een professionele zorgverlener*.

HbA1c



- ✓ Gelieve bovenstaande rubriek "Controleaanbevelingen voor alle patiënten die behandeld worden met PIQRAY" te raadplegen.¹

* Alle controles van glucose dienen te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts zoals klinisch geïndiceerd.

! Controle en dosisaanpassing van PIQRAY in geval van hyperglykemie

✓ Volg in het geval van hyperglykemie de tabel voor hyperglykemie-gerelateerde dosisaanpassing en behandeling volgens de Piqray-productinformatie.

✓ Dosisaanpassing en behandeling dienen uitsluitend te worden gebaseerd op nuchtere glucosewaarden (plasma/bloed)

Nuchtere glucosewaarden ^{*a}	Initiele dosisaanpassing	Aanbevelingen voor medische behandeling	Controle and dosisaanpassing van PIQRAY
>ULN-160 mg/dl of >ULN-8,9 mmol/L	 Aanpassing van de dosis PIQRAY is niet nodig.	 Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren ^b .	
>160-250 mg/dl of >8,9-13,9 mmol/L	 Aanpassing van de dosis PIQRAY is niet nodig.	 Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren ^b .	Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte orale antidiabetica ^a , de dosis PIQRAY verlagen met 1 dosisniveau en de specifieke aanbevelingen voor de NG-waarde opvolgen.
>250-500 mg/dl of >13,9-27,8 mmol/L	 PIQRAY onderbreken.	 Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren ^b en aanvullende antidiabetica (zoals insuline ^b) overwegen gedurende 1-2 dagen tot de hyperglykemie verdwenen is, zoals klinisch geïndiceerd.  Intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolaire stoornissen).	Als NG binnen 3 tot 5 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, PIQRAY hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Als NG binnen 3 tot 5 dagen niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, wordt overleg met een professionele zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie aanbevolen. Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l na behandeling met geschikte antidiabetica ^b , definitief stoppen met de behandeling met PIQRAY.
>500 mg/dl of >27,8 mmol/L	 PIQRAY onderbreken.	 Behandeling met geschikte antidiabetica starten of intensiveren ^b .  Intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolaire stoornissen).  Opnieuw NG controleren binnen 24 uur en op klinische indicatie.	Als NG daalt tot ≤ 500 mg/dl of $\leq 27,8$ mmol/l, dan de specifieke aanbevelingen voor NG-waarde < 500 mg/dl opvolgen. Als NG > 500 mg/dl of $\geq 27,8$ mmol/l wordt bevestigd na 24 uur, definitief stoppen met de behandeling met PIQRAY.

^aToepasselijke antidiabetica, zoals metformine, SGLT2-remmers of insuline-sensitizers (zoals thiazolidinedionen of dipeptidylpeptidase-4-remmers), moeten worden gestart en de betreffende voorschriftinformatie moet worden doorgenomen voor aanbevelingen ten aanzien van dosering en dosistitratie, inclusief lokale richtlijnen voor de behandeling van diabetes.

^bZoals aanbevolen in het SOLAR-1-onderzoek, kan insuline gedurende 1-2 dagen worden gebruikt tot de hyperglykemie verdwenen is. Dit is echter in het merendeel van de gevallen van alpelisib-geïnduceerde hyperglykemie mogelijk niet noodzakelijk, gezien de korte halfwaardetijd van alpelisib en de verwachting dat de glucosespiegel zal normaliseren na onderbreking van de behandeling met PIQRAY.

Behandelingsrichtlijnen in geval van hyperglykemie

- Overleg met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie dient altijd te worden overwogen en wordt aanbevolen voor patiënten die prediabetisch zijn of degenen met nuchtere glucose (NG) > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l, een body mass index (BMI) ≥ 30 of ≥ 75 jaar. Voor patiënten met diabetes dient altijd overleg met een diabetoloog of een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie plaats te vinden. Alle patiënten dienen te worden geïnstrueerd over veranderingen in levensstijl die hyperglykemie mogelijk reduceren (bijv. dieet en lichamelijke activiteit).
- In het SOLAR-1-onderzoek werd 87,4% (166/190) van de patiënten behandeld met antidiabetische medicatie.¹
 - De meeste patiënten (75,8% ,144/190) meldden het gebruik van metformine als enige middel of in combinatie met andere antidiabetische medicatie* (bijv. insuline, dipeptidylpeptidase-4 [DPP-4]-remmers, SGLT2-remmers en sulfonyleurea).¹
- Er moet rekening worden gehouden met mogelijke geneesmiddeleninteracties wanneer antidiabetische behandeling wordt opgestart.¹

In SOLAR-1 werd metformine aanbevolen met de volgende richtlijn in geval van hyperglykemie.¹



Andere insuline-"sensitizers" zoals thiazolidinedionen of DPP-4-remmers kunnen tevens gebruikt worden als antidiabeticum.

*De maximale aanbevolen dosering van metformine in SOLAR-1 was 2000 mg per dag.

- Tijdens behandeling met antidiabetica doorgaan met de controle van nuchtere glucose, ten minste eenmaal per week gedurende 8 weken, gevolgd door eenmaal in de 2 weken.¹

Controle van nuchtere glucose (plasma of bloed) gedurende de eerste 8 weken

- Controle van nuchtere glucose minstens eenmaal per week.¹

Maand 1				Maand 2			
Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = controle week

Controle van nuchtere glucose (plasma of bloed) na de eerste 8 weken

- Controle van nuchtere glucose eenmaal in de 2 weken en indien zoals klinisch geïndiceerd.¹

Maand 3				Maand 4			
Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week
1	2	3	4	5	6	7	8

■ = controle week

- Overleg met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie dient te worden overwogen.¹

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Piqray te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03– 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be. Het postbusadres van het FAGG (Postbus 97, 1000 Brussel Madou) kan ook gebruikt worden.

Bijwerkingen dienen eveneens te worden gemeld aan Novartis Pharma per fax op het nummer 02/246.17.00 of per e-mail op: drug.safety_belgium@novartis.com of via de groene lijn: 0800/94.368.

Voor de gerapporteerde bijwerkingen zie SKP rubriek 4.8 Bijwerkingen.

References: 1. PIQRAY® (alpelisib) EU Samenvatting van de Productkenmerken Novartis. Mei 2021.

