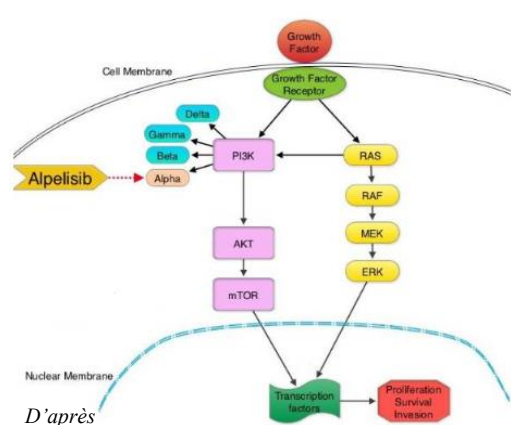


ALPELISIB

INDICATION Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU de cohorte)^{1,2}

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) de classe I appartenant à la classe de composés 2-aminothiazolés.



D'après
<https://www.oncoprescribe.com/oncoprescribe.com/newsletter.php?top=1047>

L'alpelisib inhibe *in vitro* la phosphorylation des cibles de PI3K α y compris l'AKT sélectivement dans les lignées cellulaires mutées PIK3CA. Cette inhibition induit parallèlement une augmentation de la transcription des récepteurs aux estrogènes sensibilisant ces cellules à l'inhibition de ces récepteurs par un traitement au fulvestrant.

L'alpelisib en association au fulvestrant est indiqué chez les adultes, hommes et femmes ménopausées, atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- avec récepteurs hormonaux positifs (RH+), HER2-négatifs, présentant une mutation PIK3CA
- en échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement,
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique, ni de cancer du sein inflammatoire.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION²

Médicament soumis à **prescription hospitalière**. Prescription réservée aux spécialistes et service d'oncologie médicale ou de cancérologie. Disponible **uniquement** dans les **pharmacies hospitalières selon les modalités relatives aux ATU de cohorte** (fiche de demande d'accès au traitement notamment).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Deux présentations disponibles sous la forme de **comprimés pelliculés** (flacons de 35) :

- dosés à **50 mg** : comprimés ronds de couleur rose pâle portant les inscriptions « L7 » et « NVR »
- dosés à **200 mg** : comprimés ovales de couleur rouge pâle portant les inscriptions « YL7 » et « NVR »

POSOLOGIE

La posologie recommandée est de **300 mg**, par voie orale, **une fois par jour** à la même heure chaque jour, de préférence le matin immédiatement après la prise de nourriture.

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient présente un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité intolérable. La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter des adaptations posologiques spécifiques - voir § 4.2 du RCP².

Alpelisib doit être administré en association au fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administrée par voie intramusculaire, les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois³.

INTERACTIONS²

La liste complète des médicaments pris par le patient, même sans ordonnance est à considérer.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Précaution d'emploi	Inhibiteurs de la BCRP* (eltrombopag, lapatinib, pantoprazole)	⇒ ↑ concentration plasmatique d'alpelisib possible (toxicité)
	Substrat du CYP3A4 (éverolimus, midazolam) et en particulier ceux avec inhibition temps dépendant et une induction potentielle du CYP3A4 (rifampicine, ribociclib, encorafénib)	⇒ ↑ ou ↓ concentration plasmatique des substrats possible
	Substrats du CYP2C9 à marge thérapeutique étroite (warfarine)	⇒ ↓ concentration plasmatique des substrats possible (inefficacité)
	Substrats du CYP2B6 à marge thérapeutique étroite (bupropion)	⇒ ↓ concentration plasmatique des substrats possible (inefficacité)
A prendre en compte	Biphosphonates	⇒ ↑ risque d'ostéonécrose de la mâchoire
	Agents réduisant l'acidité gastrique : anti H2 (ranitidine), IPP, anti-acide	⇒ ↓ possible de la biodisponibilité de l'alpelisib par augmentation du pH gastrique (inefficacité)
	Tisanes ou phytothérapie	Vérification au cas par cas recommandée à l'aide des bases de données disponibles ; n'hésitez pas à nous contacter ou à contacter votre CRPV si besoin








*BCRP Breast cancer resistance protein

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hyperglycémies +++ Hypoglycémies	Contrôle de la glycémie à jeun avant le début du traitement, puis au moins une fois par semaine les 2 premières semaines puis au moins toutes les 4 semaines. Equilibrer la glycémie de façon optimale avant instauration du traitement. Contrôle de l'HbA1c tous les 3 mois.	Auto-surveillance par le patient de la glycémie et de l'apparition de signes évocateurs (polyurie, polydipsie, augmentation de l'appétit avec perte de poids)+/- instaurer ou intensifier un traitement anti-diabétique +/- modification des doses d'alpelisib (voir § 4.2 du RCP) +/- consultation avec un spécialiste. Le patient peut s'aider d'un calendrier de suivi.
Diarrhées⁴	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Surveillance particulière chez patients > 80 ans.	Traitement anti-diarrhéique standard + réhydratation orale (2 L/j). Si fièvre associée et/ou ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Rash, érythème, prurit, sécheresse de la peau⁴ Hypersensibilités (pouvant aller jusqu'au choc)	A conseiller : savon doux, agent hydratant. Porter des vêtements amples et lâches. A éviter : les expositions prolongées au soleil (écran solaire total). Un traitement antihistaminique peut être envisagé à titre préventif, au moment de l'initiation du traitement Information adaptée du patient pour autosurveillance clinique.	Une crème hydratante permet de soulager les symptômes. Traitement par des médicaments antiprurigineux (antihistaminiques, corticoïdes topiques et/ou par voie générale) + avis dermatologue Prise en charge en fonction de la sévérité (voir recommandations du RCP ²). Toxicité de grade 4 (Stevens Johnson, nécrolyse, choc anaphylactique) : arrêt définitif du traitement.
Neutropénie, Anémie, Thrombopénie	Bilan hématologique régulier.	Avis spécialiste pour adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats.
Vomissements, nausées⁴, dysgueusie, perte d'appétit ou de poids	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture. Surveiller régulièrement le poids. A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Céphalées, fatigue, vertiges	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule Si asthénie marquée, recherche de carence, anémie ou hypothyroïdie et traitement adapté.
Œdèmes périphériques	A conseiller : élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. A éviter : vêtements serrés.	Après exclusion d'une réaction d'hypersensibilité, en cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
Dyspnée, toux, fièvre	Surveillance clinique, information du patient	Examen approfondi en cas d'apparition aiguë et/ou aggravation inexplicite de symptômes pulmonaires (risque d'affection pulmonaire interstitielle). Interruption du traitement pendant l'évaluation de ces symptômes. Si confirmation d'une pneumonie interstitielle : arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables tels qu'une alopecie, des inflammations des muqueuses (stomatites), des perturbations du bilan biologique (atteinte rénale, pancréatique ou hépatique), des modifications de la coagulation, des hypo-kaliémie, -calcémie et -magnésémie, des infections urinaires ont été rapportés (liste non exhaustive).

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [Centre Régional de Pharmacovigilance](#)

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS⁵

 	Comprimés à avaler une fois par jour avec un verre d'eau juste après un repas de préférence le matin. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou diviser. Les comprimés cassés, craquelés ou paraissant abîmés ne doivent pas être utilisés.
	Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. En cas d'oubli d'une prise : - depuis moins de 9 heures : Prendre la dose d'alpelisib immédiatement après la prise de nourriture et poursuivre le traitement comme habituellement - depuis plus de 9 heures : Ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain. Demander au patient de le noter dans son carnet de suivi ⁴ .
	Risque d'interaction avec d'autres médicaments, compléments alimentaires, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) : demander au patient ce qu'il prend ou souhaite prendre, lui conseiller de demande l'avis du médecin et/ou du pharmacien .
	Ce traitement ne doit pas être pris pendant la grossesse et l'allaitement. Une contraception hormonale doit être associée à une contraception à effet barrière (préservatif, stérilet) pendant le traitement et poursuivie au moins 4 jours après l'arrêt du traitement.
	A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants. Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés mais les rapporter au pharmacien.
	Contactez rapidement le médecin en cas de : - signes de réaction anaphylactique grave généralisée (urticaire, difficultés à respirer, gonflement de la gorge ou du visage, hypotension brutale...) - symptômes cutanés évocateurs d'un syndrome de Stevens Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique (éruption, papules, desquamation accompagnée de fièvre) - signes évocateurs d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie augmentation de l'appétit et perte de poids) - en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires (dyspnée, toux, fièvre, hoquets...)