

Vodič za zdravstvene radnike za zbrinjavanje bolesnika koji uzimaju PIQRAY (alpelisib) ▼

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Piqray u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Svrha ovog materijala je povećanje svijesti i pružanje informacija o znakovima i simptomima teške hiperglikemije, uključujući ketoacidozu, te o tome kako ih zbrinuti.

Prije početka liječenja

- Piqray (alpelisib) je povezan s povećanim rizikom od hiperglikemije.
- Pod većim rizikom su bolesnici s **dijabetesom, preddijabetesom, koji imaju vrijednost glukoze u plazmi natašte >250 mg/dl, BMI \geq 30 ili dob \geq 75 godina.**

Preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom stručnim za liječenje hiperglikemije.

- Razmotrite moguće interakcije alpelisiba s antidijabeticima u postojećoj bolesnikovoj terapiji, koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i CYP2C8 (uključujući, između ostalih, repaglinid, roziglitazon, glipizid i tolbutamid).
- Napravite **pretragu za glukozu u plazmi natašte i HbA1c** i optimizirajte bolesnikovu razinu glukoze u krvi prije početka liječenja alpelisibom.
- Savjetujte bolesnike
 - **o riziku od hiperglikemije** i potrebi za promjenama u načinu života,
 - **znakovima i simptomima hiperglikemije** (npr. pojačana žeđ, mokrenje češće nego inače ili obilnije nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine; poteškoće s disanjem, glavobolja, mučnina, povraćanje),
 - **o važnosti hitnog obavještanja zdravstvenog radnika u slučaju pojave simptoma.**

Tijekom liječenja

- Slijedite raspored praćenja glukoze natašte prema sažetku opisa svojstava za alpelisib. Imajte na umu da se rasporedi razlikuju za bolesnike sa čimbenicima rizika i bez njih.
- U slučaju hiperglikemije, slijedite tablicu za prilagodbu doze i zbrinjavanje hiperglikemije prema sažetku opisa svojstava lijeka za alpelisib.
- Razmotrite moguće interakcije s drugim lijekovima prilikom započinjanja antidijabetičke terapije.

Alpelisib i zbrinjavanje hiperglikemije

Indikacija: Alpelisib je indiciran u kombinaciji s fulvestrantom za liječenje postmenopausalnih žena, i muškaraca, s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) s PIK3CA mutacijom nakon progresije bolesti do koje je došlo na endokrinomj monoterapiji.

Prije početka liječenja lijekom alpelisib

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS) ili ketoacidozom, opažena je u bolesnika liječenih lijekom alpelisib. Neki su slučajevi ketoacidoze sa smrtnim ishodom zabilježeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

- ✓ **Alpelisib je povezan s povećanim rizikom od hiperglikemije.**
- ✓ **PI3K put uključen je u metabolizam glukoze, a hiperglikemija je očekivani ciljani učinak inhibicije PI3K.**
- ✓ **Hiperglikemija se općenito mogla kontrolirati i bila je reverzibilna.**
 - U ispitivanju faze 3 (SOLAR-1), hiperglikemija je bila prijavljena u 66,9% bolesnika liječenih lijekom alpelisib. Hiperglikemija stupnja 3. bila je prijavljena u 33,8%, a stupnja 4. u 4,6% bolesnika
 - U bolesnika s hiperglikemijom stupnja ≥ 2 . s poboljšanjem za najmanje 1 stupanj ($n=155$), medijan vremena do poboljšanja od prvog događaja bio je 8 dana (raspon: 8-10 dana).
 - Od bolesnika s povišenom glukozom u plazmi natašte koji su nastavili liječenje fulvestrantom nakon što su prestali uzimati lijek alpelisib ($n=58$), kod 98,3% ($n=57$) su se razine glukoze u plazmi natašte vratile na početne (normalne) vrijednosti.
- ✓ **Kod svih je bolesnika potrebno napraviti pretragu za glukozu u plazmi natašte, HbA1c i optimizirati razinu glukoze u krvi bolesnika.**
- ✓ **Za bolesnike koji su pod većim rizikom (dijabetičari, predijabetičari, oni s vrijednostima glukoze u plazmi natašte >250 mg/dL, BMI ≥ 30 , ili dobi ≥ 75 godina) preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom ili dijabetologom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.**
- ✓ **Na bolesnikovu postojeću antidijabetičku terapiju moglo bi utjecati liječenje lijekom alpelisib putem interakcije s oralnim antidijabeticima koji se metaboliziraju putem CYP2C9 i CYP2C8 (uključujući, između ostalih, repaglinid, roziglitazon, glipizid i tolbutamid).**
- ✓ **Savjetujte bolesnike o rizicima od hiperglikemije, potrebi za promjenama u načinu života prema lokalnim smjernicama, znakovima i simptomima hiperglikemije i važnosti da se odmah obrate zdravstvenom radniku u slučaju pojave simptoma.**
 - Znakovi i simptomi uključuju prekomjernu žeđ, češće ili obilnije mokrenje nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine, poteškoće s disanjem, glavobolju, mučninu i povraćanje.

BMI, indeks tjelesne mase; HbA1c, glikozilirani hemoglobin.

Tijekom liječenja lijekom alpelisib

- ✓ Postoje različiti rasporedi praćenja za bolesnike sa čimbenicima rizika i bez njih.

Smjernice za praćenje **za sve bolesnike** koji uzimaju lijek alpelisib

Glukoza natašte

- ✓ **Pratiti vrijednosti glukoze natašte u 1., 2., 4., 6. i 8. tjednu nakon početka liječenja te svaki mjesec nakon toga.**

1. mjesec				2. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan	7. tjedan	8. tjedan

■ tjedan praćenja

- ✓ **Redovito praćenje* vrijednosti glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće), učestalije tijekom prva 4 tjedna i osobito tijekom prva 2 tjedna liječenja*.**

Praćenje vrijednosti HbA1c

- ✓ **Pratiti nakon 4 tjedna liječenja te svaka 3 mjeseca nakon toga.**

1. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan

■ tjedan praćenja

4. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan

7. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan

Smjernice za praćenje bolesnika koji imaju **dijabetes ili predijabetes, s BMI ≥ 30 ili u dobi ≥ 75 godina** liječenih lijekom alpelisib

Glukoza natašte

- ✓ **Vidjeti gore dio "Smjernice za praćenje za sve bolesnike koji uzimaju lijek alpelisib".**
- ✓ **Praćenje* vrijednosti glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) svaki dan tijekom prva 2 tjedna liječenja. Nastaviti pratiti vrijednosti glukoze natašte onoliko koliko je često potrebno za kontroliranje hiperglikemije*.**

*Praćenje glukoze treba se provoditi prema liječnikovoj odluci u skladu s kliničkim indikacijama.

Vrijednosti HbA1c

- ✓ **Vidjeti gore dio "Smjernice za praćenje za sve bolesnike koji uzimaju lijek alpelisib".**

Praćenje i prilagodba doze lijeka alpelisib, u slučaju pojave hiperglikemije

✓ U slučaju pojave hiperglikemije, slijediti tablicu za prilagodbu doze lijeka alpelisib i zbrinjavanje hiperglikemije.

Vrijednosti glukoze natašte ^a	Početna prilagodba doze
>GGN-160 mg/dL ili >GGN-8,9 mmol/L	▶ Nije potrebna prilagodba doze lijeka alpelisib.
>160-250 mg/dL ili >8,9-13,9 mmol/L	▶ Nije potrebna prilagodba doze lijeka alpelisib.
>250-500 mg/dL ili >13,9-27,8 mmol/L	ⓘ Privremeno prekinuti primjenu lijeka alpelisib.
>500 mg/dL ili ≥27,8 mmol/L	ⓘ Privremeno prekinuti primjenu lijeka alpelisib.

CTCAE, Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave; GGN, gornja granica normale.

^aRazine glukoze natašte odražavaju određivanje stupnja hiperglikemije prema CTCAE Verziji 4.03.

- ✓ **Prilagodba doze i zbrinjavanje trebaju se temeljiti samo na vrijednostima glukoze (u plazmi ili krvi) natašte.**

Preporuke za medikamentozno zbrinjavanje hiperglikemije	Praćenje i prilagodba doze lijeka alpelisib
<p>➔ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom^b.</p>	
<p>➔ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom^b.</p>	<p>Ako se vrijednosti glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • smanjiti dozu lijeka alpelisib za 1 razinu doze i slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte.
<p>➔ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom^b i razmotriti dodatne antidijabetike poput inzulina^b na 1-2 dana do povlačenja hiperglikemije, prema kliničkim indikacijama.</p> <p>⚠ Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita, ketoacidoze ili hiperosmolarnosti).</p>	<p>Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 3-5 dana uz odgovarajuću antidijabetičku terapiju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nastaviti liječenje lijekom alpelisib u sljedećoj nižoj dozi. <p>Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 3-5 dana uz odgovarajuću antidijabetičku terapiju:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom stručnim za liječenje hiperglikemije. <p>Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trajno obustaviti liječenje lijekom alpelisib.
<p>➔ Započeti ili pojačati odgovarajuću antidijabetičku terapiju^b.</p> <p>⚠ Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita, ketoacidoze ili hiperosmolarnosti).</p> <p>🕒 Ponovno provjeriti vrijednosti glukoze natašte za 24 sata te prema kliničkim indikacijama.</p>	<p>Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dL ili $\leq 27,8$ mmol/L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte za < 500 mg/dL. <p>Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dL ili $\geq 27,8$ mmol/L nakon 24 sata:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trajno obustaviti liječenje lijekom alpelisib.

^a Primjenjive antidijabetike poput metformina, SGLT2 inhibitora ili senzibilizatora za inzulin (npr. tiazolidindioni ili inhibitori dipeptidil peptidaze-4 [DPP-4]), treba uvesti i proučiti relevantne informacije o lijeku za preporuke o doziranju i titraciji doze, uključujući lokalne smjernice za liječenje dijabetesa. **Vidjeti sljedeću stranicu za preporuke o metforminu iz ispitivanja SOLAR-1.**

^b Kako se preporučuje u ispitivanju SOLAR-1, inzulin se može koristiti 1-2 dana do povlačenja hiperglikemije. Međutim, to možda neće biti potrebno u većini slučajeva hiperglikemije uzrokovane lijekom alpelisib, s obzirom na kratki poluvijek lijeka alpelisib i očekivanje da će se razine glukoze normalizirati nakon privremenog prekida primjene lijeka alpelisib.

Preporuke za zbrinjavanje u slučaju pojave hiperglikemije

✓ U ispitivanju SOLAR-1, 87,4% (166/190) bolesnika s hiperglikemijom zbrinuto je antidijabetikom.

- Većina bolesnika (75,8%, 144/190) prijavila je uporabu metformina kao monoterapije ili u kombinaciji s drugim antidijabetikom* (tj. inzulinom, DPP-4 inhibitorima, SGLT2 inhibitorima i sulfonilurejama).

* Najveća doza metformina dopuštena u ispitivanju SOLAR-1 bila je 2000 mg dnevno.

U ispitivanju SOLAR-1, metformin je bio preporučen uz sljedeće smjernice u slučaju pojave hiperglikemije

1	Započeti s metforminom 500 mg jednom dnevno.
2	Povećati dozu na 500 mg dvaput dnevno, ovisno o podnošljivosti.
3	Povećati dozu na 500 mg uz doručak i 1000 mg uz večeru, ovisno o podnošljivosti.
4	Povećati dozu na 1000 mg dvaput dnevno ako je potrebno, ovisno o podnošljivosti.

Drugi inzulinski senzibilizatori poput tiazolidindiona ili DPP-4 inhibitora također se mogu koristiti kao antidijabetička terapija.

✓ Tijekom liječenja antidijabetikom, nastaviti pratiti vrijednosti glukoze natašte najmanje jednom tjedno tijekom 8 tjedana, a nakon toga jednom svaka 2 tjedna.

Praćenje vrijednosti glukoze (u plazmi ili krvi) natašte **tijekom** prvih 8 tjedana

✓ Pratiti vrijednosti glukoze natašte barem 1x tjedno.

1. mjesec				2. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan	7. tjedan	8. tjedan

■ tjedan praćenja

Praćenje vrijednosti glukoze (u plazmi ili krvi) natašte **nakon** prvih 8 tjedana

✓ Pratiti vrijednosti glukoze natašte svaka 2 tjedna i prema kliničkim indikacijama.

3. mjesec				4. mjesec			
1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan	7. tjedan	8. tjedan

■ tjedan praćenja

✓ Razmotriti savjetovanje s drugim zdravstvenim radnikom stručnim za liječenje hiperglikemije.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.



Lokalni predstavnik nositelja odobrenja

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb
tel. 01 6274 220
fax. 01 6274 255
novartis.hrvatska@novartis.com