

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

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

Bez promotivnog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku karakteristika lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate Sažetak karakteristika lijeka.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene dejstvo ovog lijeka. Za informacije o načinu prijavljivanja neželjenih reakcija pogledajte odeljak "Prijavljivanje neželjenih reakcija" pri kraju ovog vodiča.

# 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 ili >13,9 mmol/l, BMI  $\geq$ 30 ili dob  $\geq$ 75 godina.**  
Preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom stručnim za liječenje hiperglikemije.
- Napravite **pretragu za glukozu u plazmi natašte i HbA1c** i optimizujte nivo glukoze u krvi pacijenta 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.**

## Tokom liječenja

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

## Alpelisib i zbrinjavanje hiperglikemije

**Indikacija:** Alpelisib je indikovano u kombinaciji s fulvestrantom za liječenje postmeno-pauzalnih žena, i muškaraca, s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) s PIK3CA mutacijom nakon progresije bolesti do koje je došlo na endokrinoj monoterapiji.

### Prije početka liječenja lijekom alpelisib

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS) ili ketoacidozom, uočena je kod 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 generalno mogla kontrolirati i bila je reverzibilna.**
  - U ispitivanju faze 3 (SOLAR-1), hiperglikemija je bila prijavljena kod 66,9% bolesnika liječenih lijekom alpelisib. Hiperglikemija stadijuma 3. bila je prijavljena kod 33,8%, a stupnja 4. kod 4,6% bolesnika
  - U bolesnika s hiperglikemijom stadijuma  $\geq 2$ . s poboljšanjem za najmanje 1 stepen ( $n=155$ ), medijana vremena do poboljšanja od prvog događaja bio je 8 dana (raspon: 8-10 dana).
  - Kod 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 nivoi glukoze u plazmi natašte vratile na početne (normalne) vrijednosti.
- ✓ **Kod svih je bolesnika potrebno napraviti pretragu za glukozu u plazmi natašte, HbA1c i optimizovati nivo glukoze u krvi bolesnika.**
- ✓ **Za bolesnike koji su pod većim rizikom (dijabetičari, predijabetičari, oni s vrijednostima glukoze u plazmi natašte  $>250$  mg/dL ili  $>13,9$  mmol/l, BMI  $\geq 30$ , ili dobi  $\geq 75$  godina) preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom ili dijabetologom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.**
- ✓ **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.

## Tokom liječenja lijekom alpelisib

- ✓ Postoje različiti rasporedi praćenja za bolesnike sa faktorima 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. nedjelji nakon početka liječenja te svaki mjesec nakon toga.

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

■ nedjelja praćenja

- ✓ Redovito praćenje\* vrijednosti glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće), učestalije tokom prve 4 nedjelje i osobito tokom prve dvije nedjelje liječenja\*.

#### Praćenje vrijednosti HbA1c

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

1. mjesec			
1. nedjelja	2. nedjelja	3. nedjelja	4. nedjelja

■ nedjelja praćenja

4. mjesec			
1. nedjelja	2. nedjelja	3. nedjelja	4. nedjelja

7. mjesec			
1. nedjelja	2. nedjelja	3. nedjelja	4. nedjelja

### Smjernice za praćenje bolesnika koji imaju dijabetes ili predijabetes, s BMI $\geq 30$ ili u dobi $\geq 75$ 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 tokom prve dvije nedjelje liječenja. Nastaviti pratiti vrijednosti glukoze natašte onoliko koliko je često potrebno za kontroliranje hiperglikemije\*.

Praćenje glukoze treba se provoditi prema odluci ljekara 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 <sup>*a</sup>	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 neželjena dejstva; GGN, gornja granica normale.

\*Vrijednosti glukoze natašte odražavaju određivanje stepena hiperglikemije prema CTCAE Verziji 4.03.

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

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

<sup>a</sup> Primjenjive antidijabetike poput metformina, SGLT2 inhibitora ili senzibilizatora za insulin (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.**

<sup>b</sup> 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 nivoi 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 upotrebu metformina kao monoterapije ili u kombinaciji s drugim antidijabetikom\* (tj. insulinom, 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, u zavisnosti od podnošljivosti.
3	Povećati dozu na 500 mg uz doručak i 1000 mg uz večeru, u zavisnosti od podnošljivosti.
4	Povećati dozu na 1000 mg dvaput dnevno ako je potrebno, u zavisnosti od podnošljivosti.

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

### ✓ Tokom liječenja antidijabetikom, nastaviti pratiti vrijednosti glukoze natašte najmanje jednom nedeljno tokom 8 nedelja, a nakon toga jednom svake 2 nedelje.

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

#### ✓ Pratiti vrijednosti glukoze natašte barem 1x nedeljno.

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

■ nedjelja praćenja

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

#### ✓ Pratiti vrijednosti glukoze natašte svake dvije nedjelje i prema kliničkim indikacijama.

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

■ nedjelja praćenja

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

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjena dejstva lijeka prijavite:

Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)

- pomoću Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka ili preko forme za online prijavu koji možete pronaći na web stranici [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me) u dijelu Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka.

Popunjen obrazac za prijavu moguće je poslati:

- Poštom (ili lično) na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- Telefonom: +382 (20) 310 280, +382 (20) 310 281, +382 (20) 310 580
- Faksom: +382 (20) 310 581
- Elektronskom poštom na adresu: [nezeljenadejstva@cinmed.me](mailto:nezeljenadejstva@cinmed.me)

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek Piqray u Crnoj Gori (odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima):

- „Novartis Pharma Services AG“ dio stranog društva, Podgorica  
Ul. Svetlane Kane Radević br 3, Podgorica
- fax. +382 20 244 045
- e-mail: [montenegro.drugsafety@novartis.com](mailto:montenegro.drugsafety@novartis.com)
- online preko globalne internet stranice [www.report.novart](http://www.report.novart)



**Novartis Pharma Services AG**  
dio stranog društva Podgorica

ul. Svetlane Kane Radević br. 3, Podgorica, Crna Gora