

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, predijabetesom, 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 obavješćavanja 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 smanjene 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 ≥ 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 ≥ 30 , ili dobi ≥ 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 ≥ 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 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 ^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	II Privremeno prekinuti primjenu lijeka alpelisib.
>500 mg/dL ili ≥27,8 mmol/L	II Privremeno prekinuti primjenu lijeka alpelisib.

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

^aVrijednosti 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
➡ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom ^b .	
➡ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom ^b .	Ako se vrijednosti glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju: • smanjiti dozu lijeka alpelisib za 1 nivo doze i slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte.
➡ Započeti ili pojačati liječenje peroralnom antidijabetičkom terapijom^b i razmotriti dodatne antidijabetike poput insulina^b na 1-2 dana do povlačenja hiperglikemije, prema kliničkim indikacijama. 💧 Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita, ketoacidoze ili hiperosmolarnosti).	Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 3-5 dana uz odgovarajuću antidijabetičku terapiju: • nastaviti liječenje lijekom alpelisib u sljedećoj nižoj dozi. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 3-5 dana uz odgovarajuću antidijabetičku terapiju: • preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom stručnim za liječenje hiperglikemije. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L unutar 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije: • trajno obustaviti liječenje lijekom alpelisib.
➡ Započeti ili pojačati odgovarajuću antidijabetičku terapiju^b. 💧 Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita, ketoacidoze ili hiperosmolarnosti). 🕒 Ponovno provjeriti vrijednosti glukoze natašte za 24 sata te prema kliničkim indikacijama.	Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dL ili $\leq 27,8$ mmol/L: • slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte za < 500 mg/dL. Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dL ili $\geq 27,8$ mmol/L nakon 24 sata: • trajno obustaviti liječenje lijekom alpelisib.

^a 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.**

^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 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 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: nezelenadejstva@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
- online preko globalne internet stranice www.report.novart



Novartis Pharma Services AG
dio stranog društva Podgorica

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