

Vejledning til patientbehandling med PIQRAY (alpelisib) til læger og sundhedspersonale

Håndtering af hyperglykæmi

PIQRAY[®]
(alpelisib) tabletter

Indikation

Piqray i kombination med fulvestrant er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder, og mænd, med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med en PIK3CA-mutation efter sygdomsprogression efter tidligere endokrin behandling som monoterapi.

Der er observeret svær hyperglykæmi, i nogle tilfælde associeret med hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose, hos patienter i behandling med PIQRAY. Efter markedsføring er der rapporteret nogle tilfælde af ketoacidose med dødelig udgang.¹

- ☐ **PIQRAY er forbundet med en øget risiko for hyperglykæmi¹**
- ☐ **PI3K-pathwayen er involveret i glukosemetabolismen, og hyperglykæmi er en forventet on-target effekt af PI3K-hæmning¹**
- ☐ **Hyperglykæmi var generelt reversibel og kunne behandles²**
 - I fase 3-studiet (SOLAR-1) blev hyperglykæmi rapporteret hos 66,9 % af de patienter, som blev behandlet med PIQRAY. Der blev rapporteret om hyperglykæmi af grad 3 og 4 hos hhv. 33,8 % og 4,6 % af patienterne¹
 - Hos patienter med hyperglykæmi af grad ≥ 2 med en forbedring på mindst 1 grad (n = 155) var mediantiden til forbedring fra den første hændelse 8 dage (interval: 8-10 dage)¹
 - Ud af patienterne med forhøjet fastende plasmaglukose (FPG), som fortsatte behandling med fulvestrant efter seponering af PIQRAY (n = 58), havde 98 % (n = 57) FPG-niveauer, der vendte tilbage til baseline (normalen)¹
- ☐ **Alle patienter bør testes for FPG og HbA1c, og patientens blodglukoseniveau bør optimeres¹**
- ☐ **Patienter i højrisikogruppen (diabetes, prædiabetes, FPG > 13,9 mmol/l (250 mg/dl), BMI ≥ 30 eller ≥ 75 år) har brug for konsultation hos en læge eller en endokrinolog, der har erfaring med behandling af hyperglykæmi¹**
- ☐ **Rådgiv patienterne om risikoen for hyperglykæmi, behovet for livsstilsændringer iht. lokale retningslinjer, tegn og symptomer på hyperglykæmi, samt hvor vigtigt det er, at en læge straks kontaktes, hvis symptomerne opstår¹**
 - Tegn og symptomer omfatter udpræget tørst, hyppigere vandladning eller øget urinmængde i forhold til det normale, øget appetit ledsaget af vægttab, vejrtrækningsbesvær, hovedpine, kvalme og opkastning¹

BMI, body mass index; FPG, fastende plasmaglukose; HbA1c, glykosyleret hæmoglobin.

☐ **Bemærk, at der er forskellige monitoreringsprogrammer for patienter med og uden risikofaktorer.**

Monitoreringsvejledning for alle patienter i behandling med PIQRAY

Fastende glukose (FG)

- ☐ Monitorér FG i uge 1, 2, 4, 6 og 8 efter behandlingsstart og derefter 1 gang om måneden¹

Måned 1				Måned 2			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7	Uge 8

Monitoreringsuge
- ☐ Monitorér eller selvmonitorér* fastende glukose regelmæssigt; hyppigere i de første 4 uger og især i de første 2 uger af behandlingen¹

Monitorering af HbA1c

- ☐ Monitorér efter 4 ugers behandling og derefter hver 3. måned¹:

Måned 1			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4

Monitoreringsuge

Måned 4			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4

Monitoreringsuge

Måned 7			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4

Monitoreringsvejledning for patienter med diabetes eller prædiabetes, BMI ≥ 30 eller ≥ 75 år i behandling med PIQRAY

Fastende glukose (FG)

- ☐ Se afsnittet ovenfor "Monitoreringsvejledning for alle patienter i behandling med PIQRAY"¹
- ☐ Monitorér eller selvmonitorér* fastende glukose dagligt i de første 2 uger af behandlingen. Fortsæt med at monitorere fastende glukose så ofte, som det er nødvendigt for at kontrollere hyperglykæmi¹

*Al glukosemonitorering skal udføres efter lægens skøn som klinisk indikeret.

HbA1c

- ☐ Se afsnittet ovenfor "Monitoreringsvejledning for alle patienter i behandling med PIQRAY"¹

Monitorering og justering af PIQRAY-dosis, hvis hyperglykæmi opstår

 Ved hyperglykæmi skal skemaet for hyperglykæmi relateret modificering af PIQRAY-dosis og behandling følges

 Dosisjustering og administration bør udelukkende baseres på værdier for fastende glukose (plasma eller blod)

Værdier for fastende glukose*	Modificering af initialdosis	Anbefalinger vedrørende medicinsk behandling	Monitorering og justering af PIQRAY-dosis
> ULN-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	 Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PIQRAY	 Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ^a	
> 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	 Det er ikke nødvendigt at justere dosis af PIQRAY	 Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ^a	Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i løbet af 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling^{a,b}: → Reducér PIQRAY-dosis med 1 dosisniveau, og følg de specifikke anbefalinger for FG
> 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	 Afbryd PIQRAY	 Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ^a og overvej yderligere antidiabetisk medicin (såsom insulin ^b) i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder, som klinisk indiceret  Indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling (f.eks. for elektrolytforstyrrelser, ketoacidose eller hyperosmolære forstyrrelser)	Hvis FG falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i løbet af 3-5 dage med passende antidiabetisk behandling: → Genoptag PIQRAY ved næste lavere dosisniveau Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i løbet af 3-5 dage med passende antidiabetisk behandling: → Det anbefales at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) i løbet af 21 dage efter passende antidiabetisk behandling^{a,b}: → Seponér behandling med PIQRAY permanent
27,8 mmol/l (≥ 500 mg/dl)	 Afbryd PIQRAY	 Iværksæt eller intensivér passende antidiabetisk behandling ^{a,b}  Indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling (f.eks. for elektrolytforstyrrelser, ketoacidose eller hyperosmolære forstyrrelser)  Kontrollér FG igen inden for 24 timer og som klinisk indiceret	Hvis FG falder til ≤ 27,8 mmol/l (≤ 500 mg/dl): → Følg de specifikke FG anbefalinger for < 27,8 mmol/l (< 500 mg/dl) Hvis det bekræftes, at FG er > 27,8 mmol/l (≥ 500 mg/dl) efter 24 timer: → Seponér behandling med PIQRAY permanent

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (fælles bivirkningsterminologi); FG, fastende glukose; ULN, øvre normalgrænse.
*FG nivauer afspejler klassifikationen af hyperglykæmi i henhold til CTCAE Version 4.03.

^aBehandling med passende antidiabetika, som fx metformin, SGLT2-hæmmere eller insulin-sensibilisatorer (som fx thiazolidindioner eller dipeptidyl peptidase-4-hæmmere) bør initieres, og det relevante produktresumé bør gennemgås med hensyn til anbefalet dosering og dosistitrering, inklusive lokale retningslinjer for diabetesbehandling. **Se anbefalinger for metformin fra SOLAR-1 på næste side.**
^bSom anbefalet i SOLAR-1 studiet kan der anvendes insulin i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder. Det vil dog muligvis ikke være nødvendigt i de fleste tilfælde af PIQRAY-induceret hyperglykæmi, eftersom PIQRAY har en kort halveringstid, og glukoseniveauet forventes at vende tilbage til normalniveauet efter afbrydelse af PIQRAY.

! Anbefalinger vedrørende behandling, hvis hyperglykæmi opstår

I SOLAR-1 studiet blev 87,4 % (166/190) af patienterne med hyperglykæmi behandlet med antidiabetisk medicin¹

- De fleste patienter (75,8 %, 144/190) rapporterede brug af metformin som enkeltstof eller i kombination med anden antidiabetisk medicin* (dvs. insulin, dipeptidyl peptidase 4 [DPP 4] hæmmere, SGLT2 hæmmere og sulfonylurinstof)¹

*Den maksimalt tilladte dosis af metformin i SOLAR-1 var 2000 mg om dagen.

Når antidiabetisk behandling iværksættes, skal der tages højde for eventuelle lægemiddelinteraktioner¹

I SOLAR-1 blev metformin anbefalet med følgende vejledning, hvis hyperglykæmi opstod¹

1	Iværksæt metformin 500 mg én gang dagligt
2	Øg dosis til 500 mg to gange dagligt, baseret på tolerabilitet
3	Øg dosis til 500 mg sammen med morgenmåltidet og 1000 mg sammen med aftensmåltidet, baseret på tolerabilitet
4	Øg dosis til 1000 mg to gange dagligt efter behov, baseret på tolerabilitet

Andre insulinsensibilisatorer, som f.eks. thiazolidindioner eller DPP 4-hæmmere, kan også anvendes som antidiabetisk behandling.

Under behandling med antidiabetisk medicin fortsættes monitorering af fastende glukose mindst én gang om ugen i 8 uger, herefter én gang hver 2. uge¹

Monitorering af fastende glukose (plasma eller blod) i løbet af de første 8 uger

- ☐ Monitorér fastende glukose mindst 1x om ugen¹

Måned 1				Måned 2			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7	Uge 8

■ Monitoreringsuge

Monitorering af fastende glukose (plasma eller blod) efter de første 8 uger

- ☐ Monitorér fastende glukose hver 2. uge og som klinisk indiceret¹

Måned 3				Måned 4			
Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7	Uge 8

■ Monitoreringsuge

- ☐ Overvej at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi¹

Bivirkninger

Bivirkninger skal indberettes. Formularer til og oplysninger om indberetning kan fås på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.meldenbivirkning.dk.

Bivirkninger kan desuden indberettes til Novartis, efter at patientens samtykke er givet.

Telefon nummer: +45 39 16 84 00

E-mail: medinfo.nordics@novartis.com

Referencer:

1. *Piqray® (alpelisib) gældende produktresumé.*
2. Supplement to: André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.