

PIQRAY

– przewodnik leczenia
pacjentów dla fachowego
personelu medycznego

Postępowanie z hiperglikemią



Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii

Należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego



U pacjentów leczonych produktem PIQRAY obserwowano przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) lub z kwasicą ketonową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano pewną liczbę przypadków kwasicy ketonowej zakończonej zgonem¹

- ✔ **Stosowanie produktu PIQRAY wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii¹**
- ✔ **Szlak PI3K bierze udział w metabolizmie glukozy, a hiperglikemia jest spodziewanym, nieodłącznym działaniem związanym z zahamowaniem szlaku PI3K¹**
- ✔ **Hiperglikemia zazwyczaj reagowała na leczenie i była odwracalna²**
 - W badaniu III fazy (SOLAR-1) hiperglikemię zgłoszono u 66,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym PIQRAY. Hiperglikemię w stopniu 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 33,8% i 4,6% pacjentów¹
 - U pacjentów z hiperglikemią w stopniu 2. lub wyższym z poprawą o przynajmniej 1 stopień (n = 155) mediana czasu do poprawy od pierwszego zdarzenia wyniosła 8 dni (zakres: 8-10 dni)¹
 - Spośród pacjentów ze zwiększonym stężeniem glukozy w osoczu na czczo (FPG), którzy kontynuowali leczenie fulwestrantem po zakończeniu leczenia produktem PIQRAY (n = 58), u 98% (n = 57) stężenie FPG powróciło do wartości początkowej (prawidłowej)¹
- ✔ **U wszystkich pacjentów należy oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) i HbA1c, a stężenie glukozy we krwi należy zoptymalizować¹**
- ✔ **Pacjenci narażeni na większe ryzyko (osoby z cukrzycą, w stanie przedcukrzycowym, z FPG >250 mg/dl, BMI ≥30 lub w wieku ≥75 lat) wymagają konsultacji z osobą z fachowego personelu medycznego lub diabetologiem doświadczonym w leczeniu hiperglikemii¹**
- ✔ **Należy porozmawiać z pacjentami o ryzyku hiperglikemii, potrzebie zmiany stylu życia zgodnej z lokalnymi wytycznymi, przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii oraz znaczeniu natychmiastowego skontaktowania się z przedstawicielem fachowego personelu medycznego w przypadku wystąpienia objawów¹**
 - Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują nadmierne pragnienie, częstsze niż zwykle oddawanie moczu lub większą niż zwykle ilość oddawanego moczu, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, trudności z oddychaniem, ból głowy, nudności i wymioty¹



- ✓ Należy zauważyć, że istnieją różne schematy monitorowania dla pacjentów z czynnikami ryzyka i bez czynników ryzyka

Wskazówki dotyczące monitorowania wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym PIQRAY

Stężenie glukozy na czczo (FG)

- ✓ Monitorować FG w tygodniach 1., 2., 4., 6. i 8. po rozpoczęciu leczenia, a następnie co miesiąc¹

Miesiąc 1.				Miesiąc 2.			
Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień
1	2	3	4	5	6	7	8

■ tydzień z monitorowaniem

- ✓ Monitorować lub samodzielnie monitorować* stężenie glukozy na czczo w regularnych odstępach, częściej przez pierwsze 4 tygodnie, a zwłaszcza przez pierwsze 2 tygodnie leczenia¹

Monitorowanie HbA1c

- ✓ Skontrolować po 4 tygodniach leczenia i następnie co 3 miesiące¹

Miesiąc 1.				Miesiąc 4.			Miesiąc 7.		
Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień
1	2	3	4	2	3	4	2	3	4

■ tydzień z monitorowaniem

Wskazówki dotyczące monitorowania pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym, BMI ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat, leczonych produktem leczniczym PIQRAY

Stężenie glukozy na czczo (FG)

- ✓ Należy zapoznać się z punktem „Wskazówki dotyczące monitorowania wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym PIQRAY”¹ powyżej
- ✓ Monitorować lub samodzielnie monitorować* stężenie glukozy na czczo codziennie przez pierwsze 2 tygodnie leczenia¹. Kontynuować monitorowanie stężenia glukozy na czczo tak często, jak to konieczne w postępowaniu z hiperglikemią¹

HbA1c

- ✓ Należy zapoznać się z punktem „Wskazówki dotyczące monitorowania wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym PIQRAY”¹ powyżej

* Każde badanie stężenia glukozy należy przeprowadzać na zlecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych.



Monitorowanie i dostosowanie dawkowania produktu leczniczego PIQRAY, jeśli wystąpi hiperglikemia

-  W przypadku wystąpienia hiperglikemii należy stosować się do informacji w tabeli modyfikacji dawki produktu leczniczego PIQRAY i postępowania w przypadku hiperglikemii

Stężenie glukozy na czczo ^{* a}	Modyfikacja dawki początkowej
> GGN-160 mg/dl lub > GGN-8,9 mmol/l	 Dostosowanie dawki produktu PIQRAY nie jest konieczne
> 160-250 mg/dl lub > 8,9-13,9 mmol/l	 Dostosowanie dawki produktu PIQRAY nie jest konieczne
> 250-500 mg/dl lub > 13,9-27,8 mmol/l	 Przerwać stosowanie produktu PIQRAY
> 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l	 Przerwać stosowanie produktu PIQRAY

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, ogólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych; FG, stężenie glukozy na czczo; GGN, górna granica normy.

* Stężenie glukozy na czczo odzwierciedla stopnie hiperglikemii według CTCAE wersja 4.03.

 **Modyfikacja dawki i postępowanie powinny opierać się tylko na wartości stężenia glukozy na czczo (w osoczu lub we krwi)**

Zalecenia dotyczące postępowania medycznego



Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe^b



Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe^b



Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe^b i rozważyć stosowanie dodatkowych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (takich jak insulina^b) przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych



Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe, kwasicę ketonową lub zaburzenia hiperosmolarne)



Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^b



Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe, kwasicę ketonową lub zaburzenia hiperosmolarne)



Ponownie sprawdzić stężenie glukozy na czczo w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych

Monitorowanie i dostosowanie dawki produktu PIQRAY

Jeśli w ciągu 21 dni stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub $8,9$ mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych^a:

→ Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego PIQRAY o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości glukozy na czczo

Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 160 mg/dl lub $8,9$ mmol/l w ciągu 3-5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej:

→ Wznowić podawanie produktu PIQRAY w dawce niższej o jeden poziom

Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub $8,9$ mmol/l w ciągu 3-5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej:

→ Zaleca się konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii

Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub $8,9$ mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^b:

→ Definitywnie zakończyć leczenie produktem PIQRAY

Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 500 mg/dl lub $\leq 27,8$ mmol/l:

→ Postępować według zaleceń właściwych dla stężenia glukozy na czczo < 500 mg/dl

Jeśli po 24 godzinach zostanie potwierdzone stężenie glukozy na czczo wynoszące > 500 mg/dl lub $27,8$ mmol/l:

→ Definitywnie zakończyć leczenie produktem PIQRAY

^a Należy rozpocząć podawanie stosownych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, takich jak metformina, inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidinediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) i zapoznać się z odpowiednimi charakterystykami produktów zawierającymi zalecenia dotyczące dawkowania i dostosowania dawki, w tym z lokalnymi wytycznymi leczenia cukrzycy. **Zalecenia dotyczące stosowania metforminy w badaniu SOLAR-1, patrz następną stronę.**

^b Zgodnie z zaleceniami w badaniu SOLAR-1, insulinę można stosować przez 1-2 dni do czasu ustąpienia hiperglikemii. Jednak może to nie być konieczne w większości przypadków hiperglikemii wywołanej produktem PIQRAY, biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania produktu PIQRAY oraz spodziewaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu stosowania produktu leczniczego PIQRAY.

Zalecenia dotyczące postępowania, jeśli wystąpi hiperglikemia

- ✓ **W badaniu SOLAR-1 87,4% (166/190) pacjentów z hiperglikemią leczono lekami przeciwcukrzycowymi¹**
 - Większość pacjentów (75,8%, 144/190) zgłosiło stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi* (tj. insuliną, inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 [DPP-4], inhibitorami SGLT2 i pochodnymi sulfonilomocznika)¹
- ✓ **Rozpoczynając leczenie przeciwcukrzycowe należy uwzględnić możliwe interakcje między lekami¹**

W badaniu SOLAR-1 zalecano następujące wskazówki dotyczące stosowania metforminy w przypadku wystąpienia hiperglikemii¹

1	Rozpocząć stosowanie metforminy w dawce 500 mg raz na dobę
2	Zwiększyć dawkę do 500 mg dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji
3	Zwiększyć dawkę do 500 mg podczas śniadania i 1000 mg podczas wieczornego posiłku, w zależności od tolerancji
4	Jeśli zajdzie konieczność, zwiększyć dawkę do 1000 mg dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji

Inne środki zwiększające wrażliwość na insulinę, takie jak tiazolidynediony lub inhibitory DPP-4 mogą także być stosowane w leczeniu przeciwcukrzycowym.

* Maksymalna dawka metforminy dozwolona w badaniu SOLAR-1 wynosiła 2000 mg na dobę.

- ✓ W trakcie leczenia przeciwcukrzycowego należy kontynuować monitorowanie stężenia glukozy na czczo przynajmniej raz na tydzień przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie¹

Monitorowanie stężenia glukozy na czczo (w osoczu lub we krwi) przez pierwszych 8 tygodni

- ✓ Monitorowanie stężenia glukozy na czczo przynajmniej 1 × na tydzień¹

Miesiąc 1.				Miesiąc 2.			
Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień
1	2	3	4	5	6	7	8

■ tydzień z monitorowaniem

Monitorowanie stężenia glukozy na czczo (w osoczu lub we krwi) po pierwszych 8 tygodniach

- ✓ Monitorowanie stężenia glukozy na czczo co 2 tygodnie i według wskazań klinicznych¹

Miesiąc 3.				Miesiąc 4.			
Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień	Tydzień
1	2	3	4	5	6	7	8

■ tydzień z monitorowaniem

- ✓ Należy rozważyć konsultację z osobą z fachowego personelu medycznego posiadającą wiedzę o leczeniu hiperglikemii¹

Działania niepożądane leku

Działania niepożądane należy zgłaszać do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

e-mail: <https://smz2.ezdrowie.gov.pl>

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis
korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów

tel.: +48 22 375 48 80, faks: +48 22 375 47 50

e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

**Należy zapoznać się z informacją dotyczącą bezpieczeństwa stosowania
znajdącą się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.**

Piśmiennictwo:

1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego PIQRAY® (alpelisyb).
2. Data on File. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018.