



Hyperglykämie Monitoring und Management unter einer PIQRAY[®] (Alpelisib) Therapie

Indikation

PIQRAY[®] wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.¹

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu PIQRAY[®].

Vor Therapiebeginn

- Schwere Hyperglykämien, in manchen Fällen assoziiert mit HHNKS* oder Ketoazidosen, wurden unter der Behandlung mit PIQRAY® beobachtet. Nach der Zulassung wurde von Ketoazidosen berichtet, wovon manche tödlich endeten.¹
- Der PI3K/AKT-Signalweg ist für die Glukosehomöostase verantwortlich. Hyperglykämie ist daher eine erwartete zielmolekülabhängige Nebenwirkung der PI3K-Hemmung („on target effect“).¹
- Unter der Behandlung mit PIQRAY® besteht **ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyperglykämie.**¹
- Die Hyperglykämien, welche in der Phase-III- Studie SOLAR-1 auftraten, waren behandelbar und **REVERSIBEL.**²
 - 66,9% der Patienten entwickelten eine Hyperglykämie unter PIQRAY®. Grad 3: 33,8%, Grad 4: 4,6%²
 - Die **mediane Dauer für die Verbesserung** der Hyperglykämie um einen Grad, lag bei Patienten mit einer Hyperglykämie \geq Grad 2, bei **8 Tagen.** (8-10 Tagen)^{1,2}
 - Bei 98% der Patientinnen, die eine Hyperglykämie entwickelten, gingen die NPG** Werte, nach Absetzen der Therapie, zum Ausgangswert zurück.¹

Bitte beachten Sie **vor Beginn einer PIQRAY® Therapie** folgende Punkte:

Bei allen Patienten soll vor Behandlungsbeginn der NPG Wert sowie der HbA1c bestimmt und der Blutzuckerspiegel mit geeigneten Maßnahmen optimiert werden.**¹

- Für Patienten mit einem **höheren Risiko für Hyperglykämien**, z. B. Diabetiker, Prä-Diabetiker - mit einem NPG Wert >250 mg/dl oder 13,9 mmol/l, Patienten mit einem BMI*** ≥ 30 oder einem Alter von ≥ 75 Jahren, sollte vor Behandlungsstart stets eine **Beratung** durch einen, in der Behandlung von **Hyperglykämien erfahrenen Arzt**, erwogen werden.¹
- **Patienteninformation:** Bitte informieren Sie Ihre PIQRAY® Patientinnen über das Risiko eine Hyperglykämie zu entwickeln. Besprechen Sie des weiteren die Notwendigkeit den Lebensstil zu ändern (Ernährung/Bewegung), die Anzeichen und die Notwendigkeit der Änderung ihres Lebensstils (Ernährung / Bewegung), die Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie sowie die Wichtigkeit unverzüglich mit dem behandelndem Arzt Kontakt aufzunehmen, wenn sie diese Symptome bei sich bemerken.
- Mögliche **Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie** sind übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder eine größere Harnmenge als üblich, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Atemnot, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen.¹

*HHNKS – Hyperosmolar nonketotic syndrome

**NPG – Nüchternplasmaglukose

***BMI = Body Mass Index

Während der Therapie

Bitte beachten Sie, dass sich die Empfehlungen zur Überwachung der Hyperglykämie für **Patienten mit bzw. ohne bestehenden Risikofaktoren unterscheiden.**

Monitoring Empfehlungen für **ALLE** Patienten¹

Nüchternglukose (NG)

- ✓ NG Bestimmung - in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.
- ✓ Regelmäßige Kontrolle bzw. Selbstkontrolle der Nüchternglukose in den **ersten 4 Wochen** und **vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger.** Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach ärztlichem Ermessen, wie klinisch indiziert durchgeführt werden.

HbA1c

- ✓ Der HbA1c-Wert sollte **4 Wochen nach Behandlungsbeginn** und **danach alle 3 Monate kontrolliert werden.**

Blutzuckerkontrollen¹

Vor Therapiestart: Nüchternplasmaglukose und HbA1c-Wert

1. Monat				2. Monat				3 + 4. Monat		Ab 5. Monat	
Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8				
NG	NG	—	NG	—	NG	—	NG	NG 1x monatlich		NG 1x monatlich	
—	—	—	HbA1c	—	—	—	—	HbA1c alle 3 Monate			
Regelmäßige Selbstkontrollen für 4 Wochen vor allem innerhalb der ersten 2 Wochen											

Monitoring Empfehlungen für Patienten mit **DIABETES, PRÄDIABETES, BMI ≥ 30** oder einem **ALTER** von ≥ 75 Jahren¹

- ✓ Zusätzlich zu den oberhalb beschriebenen Vorgaben für **ALLE** Patientinnen, ist auf eine **tägliche Kontrolle der Nüchternglukose in den ersten 2 Behandlungswochen** zu achten. Setzen Sie die Kontrolle der Nüchternglukose so häufig wie nötig zur Behandlung der Hyperglykämie fort. Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach ärztlichem Ermessen wie klinisch indiziert durchgeführt werden.

! Überwachung und Dosisanpassung bei Auftreten einer Hyperglykämie

✓ Bestimmen Sie die Nüchtern glukose regelmäßig nach den lokalen Leitlinien, mindestens so lange, bis die Nüchtern glukose wieder auf ein normales Level gesunken ist.

✓ Eine Anpassung der Alpelisib-Dosis sollte stets basierend auf den Nüchtern glukosewerten (Plasma oder Blut) durchgeführt werden.

Nüchtern glukose ^{a,b} (NG)	Dosisanpassung	Behandlungsempfehlung	Überwachung und weitere Dosisanpassungen
Grad 1 > 100 – 160 mg/dl oder > 5,6 – 8,9 mmol/l	 Keine Anpassung der PIQRAY®-Dosis erforderlich.	 Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ^c .	
Grad 2 > 160 – 250 mg/dl oder > 8,9 – 13,9 mmol/l	 Keine Anpassung der PIQRAY®-Dosis erforderlich.	 Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ^c .	Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^b innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → Reduzieren Sie die PIQRAY®-Dosis um eine Dosisstufe und beachten Sie die spezifischen Empfehlungen für die entsprechenden NG Werte.
Grad 3 > 250 – 500 mg/dl oder > 13,9 – 27,8 mmol/l	 Behandlung mit PIQRAY® pausieren.	 Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ^c sowie Erwägung einer zusätzlichen antidiabetischen Therapie (wie z. B. Insulin ^c) für 1 bis 2 Tage bis zum Nachlassen der Hyperglykämie.  Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Erwägung geeigneter Therapiemaßnahmen (z. B. Intervention bei Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität).	Wenn der NG Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → PIQRAY®-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert NICHT innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → Eine Beratung durch einen Endokrinologen wird empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → Therapie mit Alpelisib dauerhaft absetzen.
Grad 4 > 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l	 Behandlung mit PIQRAY® pausieren.	 Rücksprache mit einem Endokrinologen wird empfohlen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren ^c .  Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Erwägung geeigneter Therapiemaßnahmen (z. B. Intervention bei Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität).  Nachkontrolle des NG-Werts innerhalb von 24 Stunden sowie nach klinischer Indikation.	Wenn der NG-Wert auf ≤ 500 mg/dl oder ≤ 27,8 mmol/l fällt: → Beachten Sie die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l nach 24 Stunden : → Beenden Sie die Behandlung mit PIQRAY® dauerhaft.

NG: Nüchtern glukose

^a Die Nüchtern glukose-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events).
^b Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die lokalen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Beachten Sie dazu bitte auch die Empfehlungen zur Behandlung auf den nächsten Seiten.

^c Wie in der klinischen Phase III-Studie empfohlen, kann Insulin 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Alpelisib wieder auf ihre Normalwerte fallen.

! Behandlungsempfehlungen bei Auftreten einer Hyperglykämie

- In der SOLAR-1 Studie erhielten 87,4% der Patienten (166/190) eine antidiabetische Therapie.¹
- Die meisten Patienten (75,8%, 144/190) erhielten Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen antidiabetischen Therapie (z.B.: Insulin, DPP4 Hemmer, SGLT-2 Hemmer und Sulfonylharnstoffen.)

Die Metformin Gabe wurde in SOLAR-1 wie folgt empfohlen:¹



Sobald eine antidiabetische Therapie gestartet wurde, kontrollieren Sie bitte die Nüchtern glukose (Plasma oder Blut) wie folgt:¹

Nüchtern glukose (NG)

✓ IN DEN ERSTEN 8 WOCHEN:

NG Messung mindestens 1x pro Woche

Monat 1				Monat 2			
Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche
1	2	3	4	5	6	7	8

✓ NACH DEN ERSTEN 8 WOCHEN:

NG Messung 1x alle 2 Wochen und wie klinisch indiziert. Ziehen Sie gegebenenfalls die Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt in Betracht.

Monat 1				Monat 2			
Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche	Woche
1	2	3	4	5	6	7	8

¹Fachinformation PIQRAY® 2 André F. et al, SOLAR-1, presented at ESMO, 19-23. Oktober 2018, München, Deutschland.

Meldung von Nebenwirkungen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem zu melden.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)

Traisengasse 5 • 1200 WIEN • Österreich

Fax: +43 50 555 / 362 07 • Website: <http://www.basg.gv.at/>

Novartis Pharma GmbH

Tel.: + 43 1 866 57-0