

Dieser Leitfaden für Ärzte wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmt. Er wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Alpelisib verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärzte



Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Piqray®.

Piqray® (Alpelisib)

- ▼ 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 zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen finden Sie auf der Rückseite dieses Leitfadens.

Dieser Leitfaden dient als Hilfestellung für das Hyperglykämie-Management von Patienten unter Therapie mit Alpelisib.



Inhalt

| | |
|--|-----------|
| Indikation | 4 |
| Vor Therapiebeginn | 4 |
| Während der Therapie | 6 |
| Empfehlungen zur Überwachung für Patienten ohne Risikofaktoren | 6 |
| Empfehlungen zur Überwachung für Patienten mit Diabetes, Prädiabetes, BMI \geq 30 oder einem Alter von \geq 75 Jahren | 7 |
| Überwachung und Dosisanpassung bei Auftreten einer Hyperglykämie | 8 |
| Empfehlungen zur Behandlung einer aufgetretenen Hyperglykämie | 10 |
| Meldung von Nebenwirkungen | 12 |

Indikation

Alpelisib 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.

Vor Therapiebeginn

Unter Behandlung mit Alpelisib wurden **schwere Hyperglykämien**, in manchen Fällen verbunden mit einem hyperglykämischen hyperosmolaren nicht-ketotischen Syndrom (HHNKS) oder einer Ketoazidose, beobachtet. Im Post-Marketing-Setting wurde für einzelne Fälle von Ketoazidose ein letaler Ausgang berichtet.

Während der Therapie mit Alpelisib besteht ein erhöhtes Risiko für Hyperglykämien.

Der PI3K/AKT-Signalweg ist für die Glukosehomöostase verantwortlich. Hyperglykämie ist daher eine erwartete Zielmolekül-abhängige Nebenwirkung der PI3K-Hemmung.

Die in Studien mit Alpelisib aufgetretenen Hyperglykämien waren in der Regel behandelbar und reversibel.

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

- Bei allen Patienten sollen vor Beginn der Behandlung mit Alpelisib der **Nüchternplasmaglukosewert (NPG)** und der **HbA1c** bestimmt und der Blutzuckerspiegel mit geeigneten Maßnahmen optimiert werden.
- Für Patienten mit einem **höheren Risiko für Hyperglykämien**, z. B. Prädiabetiker, Patienten mit einem Nüchternglukosewert (NG) > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l, mit Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 oder einem Alter von ≥ 75 Jahren, wird vor Behandlung mit Alpelisib eine Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt empfohlen.

Bei Patienten mit **Diabetes** sollte stets eine Beratung bei einem Diabetologen oder einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden.

- Alpelisib kann durch **Interaktion mit oralen Antidiabetika**, die durch CYP2C9 und CYP2C8 metabolisiert werden, die laufende antidiabetische Behandlung des Patienten beeinflussen. Das betrifft unter anderem folgende orale Antidiabetika, schließt aber auch weitere Wirkstoffe nicht aus: Repaglinid, Rosiglitazon, Glipizid und Tolbutamid.



Klären Sie Ihre Patienten auf über:

- das Risiko einer Hyperglykämie
- die Notwendigkeit der Änderung ihres Lebensstils (z. B. Änderung der Ernährung oder der körperlichen Aktivität)
- die Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie
- die Wichtigkeit, unverzüglich mit dem behandelnden Arzt Kontakt aufzunehmen, wenn der Patient diese Symptome bei sich bemerkt

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.

Während der Therapie

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

Empfehlungen zur Überwachung für Patienten ohne Risikofaktoren

Nüchtern glukose

Bestimmen Sie die NG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.

Kontrollieren Sie bzw. weisen Sie den Patienten zu einer **regelmäßigen Selbstkontrolle** der NG an. In den **ersten 4 Wochen** und **vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen** sollten die Kontrollen häufiger erfolgen. 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.

Empfohlener Zeitplan zur Überwachung im Überblick

| | 1. Monat Woche | | | | 2. Monat Woche | | | | 3. Monat | Ab 4. Monat |
|-------|-------------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|-----------|------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | |
| NG | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | monatlich | monatlich |
| HbA1c | | | | ✓ | | | | | | im Weiteren alle 3 Monate |

NG: Nüchtern glukose, ✓: Kontrollwoche

Empfehlungen zur Überwachung für Patienten mit Diabetes, Prädiabetes, BMI ≥ 30 oder einem Alter von ≥ 75 Jahren

Nüchtern glukose

Bestimmen Sie die NG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.

Kontrollieren Sie bzw. weisen Sie den Patienten zu einer **täglichen Selbstkontrolle** der NG **in den ersten 2 Behandlungswochen** an. Setzen Sie die Kontrolle der NG so häufig wie nötig zur Behandlung von Hyperglykämien fort. 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.

Empfohlener Zeitplan zur Überwachung im Überblick

| | 1. Monat Woche | | | | 2. Monat Woche | | | | 3. Monat | Ab 4. Monat |
|-------|-------------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|-----------|------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | |
| NG | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | monatlich | monatlich |
| HbA1c | | | | ✓ | | | | | | im Weiteren alle 3 Monate |

NG: Nüchtern glukose, ✓: Kontrollwoche

Überwachung und Dosisanpassung bei Auftreten einer Hyperglykämie

- Folgen Sie im Fall einer Hyperglykämie den Empfehlungen zu Behandlung und Dosisreduktion in der nachstehenden Tabelle. Beachten Sie dazu bitte auch die Empfehlungen zur Behandlung auf Seite 10.
- Eine Anpassung der Alpelisib-Dosis sollte stets basierend auf Nüchternblutglukosewerten (aus Plasma oder Blut) durchgeführt werden.

- 1: Die NG-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).
- 2: Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika wie z. B. Metformin, SGLT2-Inhibitoren oder Insulin-Sensitizer (z. B. Thiazolidindion oder Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer) ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die gültigen Leitlinien zur Diabetes-therapie zu beachten. Beachten Sie dazu bitte auch die Empfehlungen zur Behandlung auf den nächsten Seiten. Eine Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt wird empfohlen.
- 3: 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.
- 4: Empfehlungen zur Dosisreduktion von Alpelisib

| Alpelisib-Dosis | Dosierung und Schema |
|-----------------------|----------------------------|
| Anfangsdosis | 300 mg/Tag, kontinuierlich |
| Erste Dosisreduktion | 250 mg/Tag, kontinuierlich |
| Zweite Dosisreduktion | 200 mg/Tag, kontinuierlich |

| NG-Wert ¹ | Akute Dosisanpassung | Behandlungsempfehlung | Überwachung und langfristige Dosisanpassung |
|--|---|---|--|
| > ONG-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l | Keine Anpassung der Alpelisib-Dosis erforderlich. | Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² . | – |
| 161–250 mg/dl oder 9,0–13,9 mmol/l | Keine Anpassung der Alpelisib-Dosis erforderlich. | Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² . | Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → Reduzieren Sie die Alpelisib-Dosis um eine Dosisstufe ⁴ und beachten Sie die spezifischen Empfehlungen für die entsprechenden NG-Werte. |
| 251–500 mg/dl oder 14,0–27,8 mmol/l | Behandlung mit Alpelisib unterbrechen. | Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² und, sofern klinisch indiziert, zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin ³) für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von 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: → Alpelisib-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wiederaufnehmen ⁴ . 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 in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt wird empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie^{2,3} auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt: → Therapie mit Alpelisib dauerhaft absetzen. |
| > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l | Behandlung mit Alpelisib unterbrechen. | Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren ^{2,3} . Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Nachkontrolle des NG-Werts innerhalb von 24 Stunden und 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 Alpelisib dauerhaft. |

NG: Nüchternblutglukose; ONG: Obere Normalgrenze

Empfehlungen zur Behandlung einer aufgetretenen Hyperglykämie

Bei der Behandlung einer Hyperglykämie sollten **die möglichen Interaktionen von Alpelisib mit oralen Antidiabetika** in Betracht gezogen werden (siehe Seite 5).

Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen:

- Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg einmal täglich eingeleitet werden.
- Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg zweimal täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1000 mg zweimal täglich erhöht werden

Die Mehrheit der Patienten mit Hyperglykämie wurden in dieser Studie mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Wirkstoffen wie Insulin, Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffen behandelt.

Andere Insulin-Sensitizer wie Thiazolidindion können ebenfalls zur antidiabetischen Behandlung eingesetzt werden.

Kontrollieren Sie die Nüchtern glukose (Plasma oder Blut) **nach Behandlungsbeginn der aufgetretenen Hyperglykämie** wie folgt:

- In den ersten 8 Wochen: mindestens 1-mal pro Woche
- Nach den ersten 8 Wochen: alle 2 Wochen und wie klinisch indiziert. Ziehen Sie gegebenenfalls die Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt in Betracht.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de

oder

Novartis Arzneimittelsicherheit

E-Mail: ams.novartis@novartis.com
Fax: 0911 273 – 12 985 oder – 12 703

Dieser Leitfaden für Ärzte sowie die Produktinformationen sind zum Download auf der Webseite www.novartis.de/piqray-rm verfügbar.



Medizinischer InfoService

(Montag bis Freitag von 8.00 bis 18.00 Uhr):

Telefon: 09 11 273 – 12 100
Fax: 09 11 273 – 12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Webseite: www.infoservice.novartis.de
Live-Chat: www.chat.novartis.de



Novartis Pharma GmbH · Roonstraße 25 · 90429 Nürnberg