Hekimler için ▼Pimreva (alpelisib) Hasta Yönetim Kılavuzu

Hipergliseminin yönetimi

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.'ne (www.farmanova.com.tr; Farmanova İletişim Merkezi (FİM) tel: 0850 470 0 777) bildirmeniz gerekmektedir.

Pimreva (alpelisib)
Tedavisi Öncesinde

Pimreva ile tedavi edilen hastalarda, bazı durumlarda hipergli semik hiperozmolar nonketotik sendromla (HHKNS) veya ketoasidozla ilişkilendirilen şiddetli hiperglisemi meydana gelmiştir. Pazarlama sonrası dönemde ölümle sonuçlanan bazı ketoasidoz olguları bildirilmiştir.[1]

- **Pimreva artan bir hiperglisemi riski ile bağlantılıdır[1]**
- **PI3K yolağı glukoz metabolizmasında rol oynamaktadır ve hiperglisemi PI3K inhibisyonunun beklenen, hedefli bir etkisidir[1]**
- **Hiperglisemi genel olarak yönetilebilir ve geri dönüşlüdür[2]**
  - Faz 3 çalışmada (SOLAR-1), hiperglisemi Pimreva ile tedavi edilen hastaların %66.9'unda bildirilmiştir. 3 ve 4. derece hiperglisemi sırasıyla hastaların %33.8 ve %4.6'sında rapor edilmiştir[2]
  - En az 1 derece iyileşme görülen ≥2. derece hiperglisemi olan hastalarda (n=155), ilk olaydan iyileşmeye kadar geçen medyan süre 8 gündür (aralık: 8-10 gün)[2]
  - Pimreva tedavisi kesildikten sonra fulvestrant tedavisine devam eden yüksek APG'li hastalardan (n=58) %98'sinin (n=57) APG seviyeleri taban çizgisine (normale) dönmüştür[1]
- **Tüm hastalar açlık plazma glukozu (APG) ve HbA1c açısından test edilmeli ve hastanın kan glukozu seviyesi optimize edilmelidir[1]**
- **Daha yüksek riskli (diyabetik, prediyabetik, APG >250 mg/dL, BMI ≥30, veya 75 yaşında ya da daha büyük olan) hastalar hiperglisemi tedavisinde deneyim sahibi bir sağlık mesleği mensubuna ya da diyabet uzmanına danışmalıdır.**
- **Hastanın mevcut antidiyabetik tedavisi, CYP2C9 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilen oral antihiperglisemikler (repaglinid, rosiglitazon, glipizid ve tolbutamid dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) ile etkileşim yüzünden Pimreva tedavisinden etkilenebilir[1]**
- **Hastaları hiperglisemi riski, yerel kılavuzlar uyarınca yaşam tarzı değişiklikleri, hipergsilemi belirtileri ve semptomları ve semptomların görülmesi halinde derhal bir sağlık mesleği mensubuna başvurmanın önemi konusunda bilgilendirin[1]**
  - Belirtiler ve semptomlar arasında aşırı susama, normalden daha fazla idrara çıkma veya normalden daha fazla miktarda idrar yapma, kilo kaybı ile artan iştah, nefes darlığı, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma vardır[1]

BMI vücut kitle indeksi; APG açlık plazma glukozu; HbA1c glikozile hemoglobin

Pimreva (alpelisib)
Tedavisi Esnasında

- Lütfen risk faktörü olan ve olmayan hastalar için izleme programlarının farklılık gösterebileceğini dikkate alınız.

Pimreva ile tedavi edilen TÜM HASTALAR için izleme kılavuzu

Açlık Glukozu (AG)

- AG'yi tedavinin başlamasından 1, 2, 4, 6 ve 8 hafta sonra ve sonrasında her ay izleyin[1]

AY 1				AY 2			
Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 5	Hafta 6	Hafta 7	Hafta 8

İzlem Haftası

- Açlık glukozunu düzenli olarak, ilk 4 haftada daha sık olacak şekilde ve özellikle de tedavinin ilk 2 haftasında takip edin veya kendi kendinize izleyin*[1]

HbA1c izlemesi

- 4 haftalık tedaviden sonra ve sonrasında her 3 ayda bir izleyin

AY 1				AY 4			AY 7		
Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4

İzlem Haftası

Pimreva ile tedavi edilen diyabet veya prediyabet olan, BMI ≥30 veya 75 yaşında ya da daha büyük hastalar için izleme kılavuzu

Açlık Glukozu (AG)

- Lütfen yukarıdaki "Pimreva ile tedavi edilen tüm hastalar için izleme kılavuzu"na bakın.[1]
- Açlık glukozunu tedavinin ilk 2 haftası boyunca her gün takip edin veya kendi kendinize izleyin. Açlık glukozunu hipergliseminin yönetilmesi için gereken sıklıkta izlemeyi sürdürün[1]

*Tüm kan glukozu izleme işlemleri klinik olarak endike olan şekilde hekimin takdirinde gerçekleştirilmelidir.

HbA1c

- Lütfen yukarıdaki "Pimreva ile tedavi edilen tüm hastalar için izleme kılavuzu"na bakın.[1]

İzleme ve Pimreva (alpelisib) doz ayarlaması,
Hiperglisemi meydana gelirse

Hiperglisemi olması halinde, hiperglisemi ile ilgili Pimreva doz modifikasyonu ve yönetim tablosunu uygulayın

Açlık glukozu değerleri*[a]	İlk doz modifikasyonu
>ULN-160 mg/dL veya >ULN-8,9 mmol/L	Pimreva dozunun ayarlanmasına gerek yoktur
>160-250 mg/dL veya >8,9-13,9 mmol/L	Pimreva dozunun ayarlanmasına gerek yoktur
>250-500 mg/dL veya >13,9-27,8 mmol/L	Pimreva'ya ara verin
> 500 mg/dL veya ≥27,8 mmol/L	Pimreva'ya ara verin

CTCAE, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri; AG, açlık glukozu; ULN, normalin üst sınırı.
*Açlık glukozu seviyeleri CTCAE Versiyon 4.03 uyarınca hiperglisemi derecelerini yansıtmaktadır.

Doz modifikasyonu ve yönetimi sadece açlık glukozu (plazma veya kan) değerlerine göre yapılmalıdır

Medikal yönetim önerileri	İzleme ve Pimreva doz ayarlaması
Oral antidiyabetik tedavisini başlatın veya artırın[b]	
Oral antidiyabetik tedavisini başlatın veya artırın[b]	**Eğer açlık glukozu uygun oral antidiyabetik tedavi ile 21 gün içerisinde ≤160 mg/dL veya 8,9 mmol/L'ye düşmezse:** → Pimreva dozunu 1 seviye azaltın ve açlık glukozu değerine özel önerileri uygulayın
Oral antidiyabetik tedavisini başlatın veya artırın[b] ve klinik olarak gerekli olduğunda hiperglisemi düzelene dek 1-2 gün boyunca (insulin[b] gibi) ek antidiyabetik tıbbi ürünleri kullanmayı düşünün İntravenöz hidrasyon uygulayın ve uygun tedaviyi (örn. elektrolit, ketoasidoz veya hiperozmolar rahatsızlıklar için müdahale) göz önünde bulundurun	**Eğer açlık glukozu uygun antidiyabetik tedavi ile 3/5 gün içinde ≤160 mg/dL veya 8,9 mmol/L'e düşerse:** → Pimreva'ya bir seviye düşük dozdan devam edin **Eğer açlık glukozu uygun antidiyabetik tedavi ile 3 -5 gün içerisinde ≤160 mg/dL veya 8,9 mmol/L'ye düşmezse:** → Hiperglisemi tedavisinde uzman olan bir sağlık mesleği mensubuna başvurulması önerilir **Eğer açlık glukozu uygun antidiyabetik tedaviyi takiben 21 gün içerisinde ≤160 mg/dL veya 8,9 mmol/L'ye düşmezse[b]:** → Pimreva tedavisini kalıcı olarak kesin
Uygun antidiyabetik tedavisini başlatın veya artırın[b] İntravenöz hidrasyon uygulayın ve uygun tedaviyi (örn. elektrolit, ketoasidoz veya hiperozmolar rahatsızlıklar için müdahale) göz önünde bulundurun Açlık glukozunu 24 saat içinde ve klinik olarak endike olan şekilde tekrar kontrol edin	**Eğer açlık glukozu ≤500 mg/dL veya ≤27,8mmol/L'ye düşerse:** → <500 mg/dL için açlık glukozu değerine özel önerileri uygulayın **Eğer 24 saat sonra açlık glukozu >500 mg/dL veya ≥27,8 mmol/L olarak doğrulanırsa:** → Pimreva tedavisini kalıcı olarak kesin

[a]Metformin, SGLT2 inhibitörleri veya insülin duyarlılaştırıcıları (örn., tiyazolidionlar veya dipeptidil peptidaz -4 [DPP-4] inhibitörleri) gibi uygulanabilir antidiyabetik tıbbi ürünler ile tedavi başlatılmalı ve ilgili reçeteleme bilgileri yerel diyabet tedavisi kılavuzları da dahil olmak üzere dozlama ve doz titrasyonu önerileri açısından incelenmelidir. **SOLAR-1'den metformine dair öneriler için sonraki sayfaya bakın**
[b]SOLAR-1 çalışmasında önerildiği gibi, insulin hiperglisemi düzelene dek 1-2 gün boyunca kullanılabilir. Ancak, Pimreva'nın kısa yarı ömrü ve glukoz seviyelerinin Pimreva tedavisine ara verilmesini takiben normale döneceği beklentisi dikkate alınarak, Pimreva tarafından indüklenen hiperglisemi vakalarının çoğunluğunda buna gerek olmamaktadır

Hipergliseminin tekrarlaması halinde yönetim önerileri

SOLAR-1 çalışmasında hiperglisemi olan hastaların %87,4'ü (166/190) antidiyabetik ilaçlar ile yönetilmiştir[1]

- Çoğu hasta (%75,8, 144/190) tek bir ajan olarak veya diğer antidiyabetik ilaçlar* (yani insulin, dipeptidil peptidaz-4 [DPP-4] inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri ve sulfonilüreler) ile kombinasyon halinde metformin kullanımı bildirmiştir[1]

*SOLAR-1'de izin verilen maksimum metformin dozu günde 2000 mg'dir

Antidiyabetik tedavi başlatılırken, olası ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır[1]

SOLAR-1'de hipergliseminin meydana gelmesi halinde metformin aşağıdaki şekilde önerilmiştir[1]

1	Günde bir kez 500 mg metformin ile başlayın
2	Tolere edilebilirliğe göre dozu günde iki kez 500 mg'ye çıkartın
3	Tolere edilebilirliğe göre dozu kahvaltı ile 500 mg ve akşam yemeği ile 1000 mg'ye çıkartın
4	Tolere edilebilirliğe göre, eğer gerekirse dozu günde iki kez 1000 mg'ye çıkartın

Tiyazolidindiyonlar veya DPP-4 inhibitörleri gibi diğer insulin duyarlılaştırıcıları da antidiyabetik tedavi olarak kullanılabilir.

Antidiyabetik ilaçlar ile tedavi esnasında açlık glukozunu 8 hafta boyunca en azından haftada bir ve sonrasında her 2 haftada bir izlemeyi sürdürün[2]

İlk 8 hafta boyunca açlık glukozunun (plazma veya kan) izlenmesi

Açlık glukozunu en azından haftada 1 kez izleyin[1]

AY 1				AY 2			
Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 5	Hafta 6	Hafta 7	Hafta 8

İzlem Haftası

İlk 8 haftadan sonra açlık glukozunun (plazma veya kan) izlenmesi

Açlık glukozunu her 2 haftada bir veya klinik olarak endike olan şekilde izleyin[1]

AY 3				AY 4			
Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3	Hafta 4	Hafta 5	Hafta 6	Hafta 7	Hafta 8

İzlem Haftası

Hiperglisemi tedavisinde uzman olan bir sağlık mesleği mensubuna danışmayı düşünün[1]

Advers Olay Raporlaması

*▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır.

Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir süpheli advers reaksiyonu (eğer nedensel ilişkiden şüphe duyuluyorsa, lütfen raporda bunu belirtiniz) Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti.'ne (www.farmanova.com.tr; Farmanova İletişim Merkezi (FİM) tel: 0850 470 0 777) bildirmeniz gerekmektedir.

Referanslar: 1. Pimreva KÜB 2. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018.