

# Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van alpelisib voor zorgverleners

---

met betrekking tot hyperglykemie

---

Versie 3: Augustus 2024

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van alpelisib te beperken of te voorkomen.  
Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

## **Indicatie**

Alpelisib is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, en mannen, met lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie.

## Samenvatting

Ernstige hyperglykemie, in sommige gevallen geassocieerd met hyperglykemisch hyperosmolair nonketotisch syndroom (HHNKS) of ketoacidose, is waargenomen bij patiënten behandeld met alpelisib.

### Controles en aanbevelingen vóór het starten van de behandeling

- Alpelisib is geassocieerd met een verhoogd risico op hyperglykemie.
- Patiënten met een verhoogd risico op hyperglykemie moeten overleg hebben met een zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.
- Test op Nuchtere Plasma Glucose (NPG) en HbA1c en optimaliseer de bloedglucosespiegel van de patiënt vóór het starten van behandeling met alpelisib.
- Adviseer patiënten over het risico op hyperglykemie, de noodzaak voor leefstijlveranderingen, klachten en verschijnselen van hyperglykemie en het belang om een zorgverlener te raadplegen als verschijnselen zich voordoen.

### Controles tijdens de behandeling

- Test op nuchtere glucose (NG) en HbA1c volgens het schema voor alle patiënten die behandeld worden met alpelisib.
- Patiënten met een verhoogd risico op hyperglykemie dienen extra gecontroleerd te worden.
- Patiënten waarbij hyperglykemie optreedt tijdens de behandeling met alpelisib dienen extra gecontroleerd te worden.

### Dosisaanpassingen van alpelisib en behandeling indien hyperglykemie optreedt

- Volg in het geval van hyperglykemie de tabel voor hyperglykemie-gerelateerde dosisaanpassing en behandeling.
- Bij het initiëren van antidiabetische medicatie dient rekening gehouden te worden met interacties met andere geneesmiddelen.

## Controles en aanbevelingen vóór het starten van de behandeling

Alpelisib is geassocieerd met een verhoogd risico op hyperglykemie.

Ernstige hyperglykemie, in sommige gevallen geassocieerd met hyperglykemisch hyperosmolair nonketotisch syndroom (HHNKS) of ketoacidose, is waargenomen bij patiënten behandeld met alpelisib. Sommige gevallen van ketoacidose met fatale afloop zijn gemeld in de postmarketingsetting.

De PI3K-route is betrokken bij het glucosemetabolisme en hyperglykemie is een verwacht, ontarget-effect van PI3K-remming.

### Controles bij alle patiënten

- Alle patiënten moeten worden getest op NPG en HbA1c en het niveau van de bloedglucose van de patiënt moet worden geoptimaliseerd.

### Aanbeveling voor patiënten met een hoog risico

- Patiënten met een verhoogd risico op hyperglykemie (diabetisch, prediabetisch, een NPG > 13,9 mmol/l, een BMI  $\geq$  30 of  $\geq$  75 jaar oud) moeten overleg hebben met een zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.

### Aanbeveling voor alle patiënten

- Adviseer patiënten over het risico op hyperglykemie, de noodzaak voor leefstijlveranderingen (waaronder voedingsrestricties en lichamelijke activiteit), klachten en verschijnselen van hyperglykemie en het belang om een zorgverlener te raadplegen als verschijnselen zich voordoen:
  - Tekenen en symptomen van hyperglykemie zijn onder andere overmatige dorst, vaker plassen dan gewoonlijk of een grotere hoeveelheid urine dan gewoonlijk, verhoogde eetlust met gewichtsverlies, moeilijk ademen, hoofdpijn, misselijkheid, braken.

## Controles tijdens de behandeling

Let op: er zijn verschillende schema's voor patiënten met en zonder risicofactoren.

Controles bij alle patiënten
<p><b>Schema voor het controleren van alle patiënten die behandeld worden met alpelisib</b></p> <p><b>Nuchtere Glucose (NG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NG controleren in week 1, 2, 4, 6 en 8 na de start van de behandeling, en daarna maandelijks.</li> <li>Regelmatig nuchtere glucose (zelf) controleren, vaker in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling.</li> </ul> <p><b>HbA1c-waarden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Controleer na 4 weken behandeling en daarna elke 3 maanden.</li> </ul>
Controles bij patiënten met een hoog risico
<p><b>Schema voor het controleren van patiënten met diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 of leeftijd ≥ 75 jaar die behandeld worden met alpelisib</b></p> <p><b>Nuchtere Glucose (NG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zie bovenstaande sectie "schema voor het controleren van alle patiënten die behandeld worden met alpelisib."</li> <li>Dagelijks in de eerste 2 weken van de behandeling nuchtere glucose (zelf) controleren*. Vervolgens doorgaan met controleren van nuchtere glucose, zo frequent als nodig is om de hyperglykemie te behandelen.</li> </ul> <p><small>* Alle controles van glucose dienen te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts zoals klinisch geïndiceerd.</small></p> <p><b>HbA1c-waarden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zie bovenstaande sectie "schema voor het controleren van alle patiënten die behandeld worden met alpelisib."</li> </ul>
Controles indien hyperglykemie optreedt
<p><b>Additioneel schema voor het controleren van patiënten indien hyperglykemie optreedt</b></p> <p>Regelmatig nuchtere glucose controleren conform de NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2 en in elk geval totdat nuchtere glucose daalt tot normale waarden.</p> <p><b>Nuchtere Glucose (NG) gedurende de eerste 8 weken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Controleer nuchtere glucose minstens 1x per week.</li> </ul> <p><b>Nuchtere Glucose (NG) na de eerste 8 weken</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Controleer nuchtere glucose iedere twee weken en zoals klinisch geïndiceerd.</li> <li>Overweeg overleg met een zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie.</li> </ul>

## Dosisaanpassingen van alpelisib en behandeling indien hyperglykemie optreedt

Dosisaanpassingen dienen alleen gebaseerd te worden op basis van nuchtere glucosewaarden (n plasma en bloed)

Nuchtere glucose-waarden <sup>1</sup>	Initiële dosisaanpassingen	Medische aanbeveling	Controleren en dosisaanpassingen
> ULN-8,9 mmol/l	Aanpassing van de dosis alpelisib is niet nodig	- Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren <sup>2</sup>	
> 8,9-13,9 mmol/l	Aanpassing van de dosis alpelisib is niet nodig	- Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren <sup>2</sup>	Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte orale antidiabetica: <sup>2,3</sup> - De dosis alpelisib verlagen met 1 dosisniveau en de specifieke aanbevelingen voor de NG waarde opvolgen.
> 13,9-27,8 mmol/l	Alpelisib onderbreken	- Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren en aanvullende antidiabetica <sup>2,3</sup> zoals insuline overwegen gedurende 1-2 dagen tot de hyperglykemie verdwenen is, zoals klinisch geïndiceerd - Intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolare stoornissen)	Als NG binnen 3 tot 5 dagen daalt tot ≤ 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica: - Alpelisib hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau.  Als NG binnen 3 tot 5 dagen niet daalt tot ≤ 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica: - Overleg met een zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie wordt aanbevolen.  Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 8,9 mmol/l na behandeling met geschikte antidiabetica: <sup>2,3</sup> - Definitief stoppen met de behandeling met alpelisib.
≥ 27,8 mmol/l	Alpelisib onderbreken	- Behandeling met geschikte antidiabetica starten of intensiveren <sup>2,3</sup> - intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolare stoornissen) - opnieuw controleren binnen 24 uur en op klinische indicatie.	Als NG daalt tot ≤ 27,8 mmol/l: - De specifieke aanbevelingen voor NG waarde < 27,8 mmol/l opvolgen.  Als NG ≥ 27,8 mmol/l wordt bevestigd na 24 uur: - Definitief stoppen met de behandeling met alpelisib.

<sup>1</sup> Nuchtere glucosewaarden weerspiegelen de gradering van hyperglykemie volgens CTCAE-versie 4.03; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

<sup>2</sup> Geschikte antidiabetica, zoals metformine, SGLT2-remmers of insuline-sensitizers (zoals thiazolidinedionen of dipeptidyl peptidase-4-remmers), moeten worden gestart en de betreffende voorschrijfinformatie moet worden doorgenomen voor aanbevelingen ten aanzien van dosering en dosistitratie, inclusief lokale richtlijnen voor de behandeling van diabetes. **Zie volgende paragraaf voor aanbeveling van metformine.**

<sup>3</sup> Zoals aanbevolen in het klinische fase III-onderzoek, kan insuline gedurende 1-2 dagen worden gebruikt tot de hyperglykemie verdwenen is. Dit is echter in het merendeel van de gevallen van alpelisib-geïnduceerde hyperglykemie mogelijk niet noodzakelijk, gezien de korte halfwaardetijd van alpelisib en de verwachting dat de glucosespiegel zal normaliseren na onderbreking van de behandeling met alpelisib.

## **Aanbevelingen initiatie antidiabetische medicatie indien hyperglykemie optreedt**

Bij het initiëren van antidiabetische medicatie dient men bedacht te zijn op interacties met andere geneesmiddelen.

***Metformine werd aanbevolen in het klinische fase III-onderzoek\*, met de volgende richtlijn:***

1. Start met 500 mg metformine eenmaal daags.
2. Verhoog de dosis tot 500 mg tweemaal daags, op basis van verdraagbaarheid.
3. Verhoog de dosis tot 500 mg bij het ontbijt en 1000 mg bij de avondmaaltijd, op basis van verdraagbaarheid.
4. Verhoog de dosis tot 1000 mg tweemaal daags indien nodig, op basis van verdraagbaarheid.

Andere insulinesensibilisatoren zoals thiazolidinedionen of DPP-4-remmers kunnen ook gebruikt worden als antidiabetische behandeling.

\* De maximum toegestane dosis metformine in het klinische fase III-onderzoek was 2000 mg per dag.

Mocht u nog medisch inhoudelijke vragen hebben dan kunt u zich wenden tot de Medische Informatiedienst van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email [info.farma@novartis.com](mailto:info.farma@novartis.com).

### **Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden bij Novartis Pharma B.V.

E-mail: [bijwerkingen.nederland@novartis.com](mailto:bijwerkingen.nederland@novartis.com)

U kunt extra risicominimalisatie-materiaal opvragen via telefoonnummer 088-04 52 100 of via [info.nederland@novartis.com](mailto:info.nederland@novartis.com). Aanvullende informatie betreffende alpelisib is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter op [www.novartis.nl/medicijnen/piqray](http://www.novartis.nl/medicijnen/piqray) en [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl). Zorg dat u bekend bent met de inhoud van de productinformatie van alpelisib.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op [www.novartis.nl/medicijnen/rmm/piqray](http://www.novartis.nl/medicijnen/rmm/piqray).