

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 50 mg филмирани таблетки
Piqray 150 mg филмирани таблетки
Piqray 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Piqray 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg апелелизиб (apelisib).

Piqray 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg апелелизиб (apelisib).

Piqray 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg апелелизиб (apelisib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Piqray 50 mg филмирани таблетки

Светлорозова, кръгла, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с отпечатан надпис „L7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен диаметър: 7,2 mm.

Piqray 150 mg филмирани таблетки

Бледочервена, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с отпечатан надпис “UL7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен размер: 14,2 mm (дължина); 5,7 mm (широчина).

Piqray 200 mg филмирани таблетки

Светлочервена, овална, изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с отпечатан надпис “YL7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен размер: 16,2 mm (дължина); 6,5 mm (широчина).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Piqray е показан в комбинация с фулвестрант за лечение при постменопаузални жени, и мъже, с хормон-рецептор (HR)-позитивен, човешки епидермален растежен фактор рецептор 2 (HER2)-негативен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с PIK3CA мутация, след прогресия на заболяването при предходно прилагане на ендокринно лечение като монотерапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Piqray трябва да бъде започнато от лекар с опит в приложението на противоракови терапии.

Пациентите с HR-позитивен, HER2-негативен, авансирал рак на гърдата трябва да бъдат избрани според наличието на PIK3CA мутация в туморни или в плазмени проби чрез валидиран тест. Ако в плазмена проба не се установи наличието на мутация, трябва да се изследва туморна тъкан, в случай че има на разположение такава.

Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg алпелизиб (2 x 150 mg филмирани таблетки), приемана веднъж дневно, без прекъсване. Piqray трябва да се приема непосредствено след хранене, приблизително по едно и също време всеки ден (вж. точка 5.2). Максималната препоръчителна доза Piqray е 300 mg.

Ако бъде пропусната доза Piqray, тя трябва да бъде приета непосредствено след хранене и в рамките на 9 часа след времето на обичайния прием. Ако са изминали повече от 9 часа, дозата за съответния ден не трябва да се приема. На следващия ден Piqray трябва да се приеме в обичайното време. Ако пациентът повърне след прием на доза Piqray, не трябва да приема още една доза в същия ден, а да поднови обичайната схема на прилагане на следващия ден, в обичайното време.

Piqray трябва да се прилага едновременно с фулвестрант. Препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, приложена интрамускулно на ден 1, 15 и 29, и след това веднъж месечно. Моля, направете справка с пълния текст на Кратката характеристика на продукта за фулвестрант.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до възникването на неприемливи прояви на токсичност. Може да са необходими промени на дозата за подобряване на поносимостта.

Промени на дозата

За овладяване на тежки или непоносими нежелани лекарствени реакции (НЛР) може да е необходимо временно прекъсване, намаляване на дозата и/или преустановяване приема на Piqray. Ако се налага намаляване на дозата, указанията за намаляване на дозата в случай на НЛР са посочени в Таблица 1. Препоръчват се не повече от 2 намалявания на дозата, след което лечението на пациента с Piqray трябва да бъде окончателно преустановено. Намаляването на дозата трябва да се прави въз основа на най-тежката предходна токсичност.

Таблица 1 Указания за препоръчително намаляване на дозата Piqray в случай на НЛР¹

Дозово ниво на Piqray	Доза и схема на прилагане	Брой таблетки и количество на активно вещество
Начална доза	300 mg дневно, без прекъсване	2 таблетки x 150 mg
Първо намаляване на дозата	250 mg дневно, без прекъсване	1 таблетка x 200 mg и 1 таблетка x 50 mg
Второ намаляване на дозата	200 mg дневно, без прекъсване	1 таблетка x 200 mg

¹ В случай на панкреатит е разрешено само едно намаляване на дозата.

В таблици 2-5 са обобщени препоръките за прекъсване на приема, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Piqray за овладяване на определени НЛР. Клиничната преценка на лекуващия лекар, включително потвърждаване на лабораторните резултати при необходимост, трябва да е водеща в плана за терапевтично поведение при всеки пациент, което се определя въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск от лечението с Piqray.

Хипергликемия

Таблица 2 Промяна на дозата и овладяване в случай на хипергликемия¹

Стойности на глюкоза на гладно ¹	Препоръка
Понижаването на дозата трябва да става въз основа единствено на стойностите на глюкоза (плазма/кръв) на гладно.	
	Консултацията с медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия трябва винаги да се има предвид и е препоръчителна при пациенти с преддиабет или такива с глюкоза на гладно (ГГ) >250 mg/dl или 13,9 mmol/l, индекс на телесна маса (ИТМ) ≥30 или на възраст ≥75 години. При пациентите с диабет трябва винаги да се извършва консултация с диabetолог или медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия. На всички пациенти трябва да бъдат дадени указания за промени в начина на живот, които могат да доведат до намаляване на хипергликемията (например, ограничения в диетата и физическа активност).
>ГГН-160 mg/dl или >ГГН-8,9 mmol/l	Не е необходимо коригиране на дозата Piqray. Започнете или интензифицирайте пероралното антидиабетно лечение ² .
>160-250 mg/dl или >8,9-13,9 mmol/l	Не е необходимо коригиране на дозата Piqray. Започнете или допълнително интензифицирайте пероралното антидиабетно лечение ² . Ако ГГ не спадне до ≤160 mg/dl или 8,9 mmol/l в рамките на 21 дни с подходящо перорално антидиабетно лечение ^{2,3} , намалете дозата Piqray с 1 дозово ниво и следвайте съответните препоръки според стойността на ГГ.

<p>>250-500 mg/dl или >13,9-27,8 mmol/l</p>	<p>Прекъснете лечението с Piqray. Започнете или интензифицирайте пероралното антидиабетно лечение² и обмислете приложение на допълнителни антидиабетни лекарствени продукти (като инсулин³) за 1-2 дни докато отзвучи хипергликемията. Прилагайте интравенозна хидратация и обмислете подходящо лечение (например интервенция по повод на електролитни нарушения/кетоацидоза/хиперосмоларни нарушения). Ако ГГ спадне до ≤ 160 mg/dl или 8,9 mmol/l в рамките на 3 до 5 дни на фона на подходящо антидиабетно лечение, възобновете приема на Piqray на следващото по-ниско дозово ниво. Ако ГГ не спадне до ≤ 160 mg/dl или 8,9 mmol/l в рамките на 3 до 5 дни на фона на подходящо антидиабетно лечение, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хипергликемия. Ако ГГ не спадне до ≤ 160 mg/dl или 8,9 mmol/l в рамките на 21 дни след подходящо антидиабетно лечение^{2,3}, преустановете окончателно лечението с Piqray.</p>
<p>>500 mg/dl или $\geq 27,8$ mmol/l</p>	<p>Прекъснете приема на Piqray. Започнете или интензифицирайте подходящо антидиабетно лечение^{2,3} (прилагайте интравенозна хидратация и обмислете подходящо лечение [например, интервенция по повод на електролитни нарушения/кетоацидоза/хиперосмоларни нарушения]), проверете стойността отново след 24 часа и според клиничните показания. Ако ГГ спадне до ≤ 500 mg/dl или $\leq 27,8$ mmol/l, следвайте съответните препоръки при стойност на ГГ <500 mg/dl. Ако след 24 часа се потвърди стойност на ГГ >500 mg/dl или $\geq 27,8$ mmol/l, преустановете окончателно лечението с Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Нивата на глюкоза на гладно са в съответствие със степените на хипергликемия по СТСАЕ, версия 4.03 СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>² Трябва да се започне приложение на подходящи антидиабетни лекарствени продукти и да се направи справка относно препоръки за дозиране и титриране на дозата в съответната продуктова информация, включително в локалните ръководства за лечение на диабет. В клинично проучване фаза III метформин е бил препоръчван със следните указания: приложението на метформин следва да започне при доза 500 mg веднъж дневно. Според поносимостта, дозата метформин може да се повиши до 500 mg два пъти дневно, след което 500 mg по време на закуска и 1 000 mg по време на вечерното хранене, последвано от допълнително повишение до 1 000 mg два пъти дневно при необходимост (вж. точка 4.4).</p> <p>³ Според препоръките в клиничното проучване фаза III, инсулин може да се приложи за 1-2 дни до отзвучаване на хипергликемията. Това обаче може да не е необходимо в повечето случаи на хипергликемия, индуцирана от алпелизиб, предвид краткия полуживот на алпелизиб и очакваното нормализиране на нивата на глюкоза в кръвта след прекъсване на приема на Piqray.</p>

Диабетният и преддиабетният статус на изходно ниво, ИТМ ≥ 30 на изходно ниво и изходната възраст ≥ 75 години са определени като рискови фактори за хипергликемия при пациенти, лекувани с алпелизиб. Тези рискови фактори се наблюдават при 74,7% от пациентите с някаква степен на хипергликемия и при 86,2% от пациентите със степен 3 или 4 на хипергликемия (вж. точка 4.4).

Обрив

Може да се обмисли профилактично приложение на перорални антихистаминови средства при започване на лечението с Рiqгау. Антихистаминовите средства се препоръчват също и за овладяване на симптоми на обрив.

Лечение с кортикостероиди за локално приложение трябва да бъде започнато при поява на първите признаци на обрив, а приложение на перорални кортикостероиди следва да се има предвид в случай на средно тежък до тежък обрив. В зависимост от степента на тежест на обрива, може да е необходимо прекъсване на приема, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Рiqгау, както е описано в Таблица 3 (вж. точка 4.8).

Таблица 3 Промяна на дозата и овладяване в случай на обрив¹

Степен	Препоръка
Всички степени	Винаги трябва да се има предвид консултация с дерматолог.
Степен 1 (<10% от телесната повърхност [ТП] е с активна кожна токсичност)	Не е необходимо коригиране на дозата Рiqгау. Започнете лечение с локални кортикостероиди. Обмислете добавяне на перорални антихистаминови средства за овладяване на симптомите.
Степен 2 (10-30% от ТП е с активна кожна токсичност)	Не е необходимо коригиране на дозата Рiqгау. Започнете или интензифицирайте лечението с локални кортикостероиди и перорални антихистаминови средства. Обмислете лечение с перорални кортикостероиди с ниска доза.
Степен 3 (например, тежък обрив, който не се повлиява от медикаментозно лечение) (>30% от ТП е с активна кожна токсичност)	Прекъснете приема на Рiqгау, докато обривът намалее до степен ≤1. Започнете или интензифицирайте лечението с локални/перорални кортикостероиди и антихистаминови средства. След подобряване на обрива до степен ≤1, възобновете приема на Рiqгау на същото дозово ниво както при първо възникване на обрив, и на следващото по-ниско дозово ниво в случай на второ възникване.
Степен 4 (например, тежки кожни нарушения с були, мехури или ексфолиация) (всякакъв % от ТП, свързан със суперинфекция на голяма област, за която е показано интравенозно антибиотично лечение; животозастрашаващи последици)	Преустановете окончателно лечението с Рiqгау.

¹ Степенуването е съгласно СТСАЕ, версия 5.0

Диария

Таблица 4 Промяна на дозата и овладяване в случай на диария

Степен ¹	Препоръка
Степен 1	Не е необходимо коригиране на дозата Pīqraу. Започнете подходящо медикаментозно лечение и наблюдавайте според клиничните показания.
Степен 2	Започнете или интензифицирайте подходящо лечение и наблюдавайте според клиничните показания. Прекратете приема на дозите Pīqraу, докато настъпи подобрене до степен ≤1, след което възобновете приема на Pīqraу на същото дозово ниво.
Степен 3 или 4 ²	Започнете или интензифицирайте подходящо медикаментозно лечение и наблюдавайте според клиничните показания. Прекратете приема на дозите Pīqraу, докато настъпи подобрене до степен ≤1, след което възобновете приема на Pīqraу на следващото по-ниско дозово ниво.
¹	Степенуването е съгласно СТСАЕ, версия 5.0.
²	Пациентите трябва да се лекуват допълнително, съгласно локалните стандарти за лечение, включително проследяване на електролитите, прилагане на антиеметици и противодиарични лекарствени продукти, и/или обемно заместване с течности и добавки на електролити, според клиничните показания.

Други прояви на токсичност

Таблица 5 Промяна на дозата и овладяване на други прояви на токсичност (с изключение на хипергликемия, обрив и диария)¹

Степен	Препоръка
Степен 1 или 2	Не е необходимо коригиране на дозата Pīqraу. Започнете подходящо медикаментозно лечение и проследявайте според клиничните показания ^{2,3} .
Степен 3	Прекъснете приема на Pīqraу до подобряване до степен ≤1, след което възобновете лечението с Pīqraу на следващото по-ниско дозово ниво ² .
Степен 4	Преустановете окончателно лечението с Pīqraу ³ .
¹	Степенуването е съгласно СТСАЕ, версия 5.0
²	В случай на панкреатит степен 2 и 3 прекъснете приема на Pīqraу до възстановяване до степен ≤1 и го възобновете на следващото по-ниско дозово ниво. Разрешено е само едно намаляване на дозата. При повторна проява на токсичност преустановете окончателно лечението с Pīqraу.
³	При повишаване на общия билирубин до степен 2, прекъснете приема на Pīqraу до възстановяване до степен ≤1 и възобновете лечението на същото дозово ниво, ако отшуми в рамките на ≤14 дни, или възобновете приема на следващото по-ниско дозово ниво, ако отшуми в рамките на >14 дни.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозовия режим при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2). Налични са ограничени данни при пациенти на възраст ≥ 75 години и особено при тези на възраст ≥ 85 години.

Бъбречно увреждане

Според популационен фармакокинетичен анализ, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е необходимо повишено внимание поради липсата на опит с Riqra при тази популация.

Чернодробно увреждане

Според резултатите от проучване по отношение на чернодробно увреждане, проведено при неонкологични пациенти с нарушена чернодробна функция, при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас А, В или С по Child-Pugh) не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Riqra при деца на възраст 0-18 години все още не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Riqra е предназначен за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди да се гълтнат. Таблетки, които са счупени, натрошени или с нарушена по друг начин цялост не трябва да бъдат приемани.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фулвестрант

Поради ограничени данни при пациенти с предходно приложение на фулвестрант (n=39, проучване СВУЛ719Х2101) ефикасността не се счита за установена при тази популация (вж. точка 5.1).

Свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)

Сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилактична реакция и анафилактичен шок), проявяващи се със симптоми, включващи, но не ограничени до задух, зачервяване, обрив, висока температура или тахикардия, са съобщени при пациенти, лекувани с Riqra в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Лечението с Riqra трябва да бъде окончателно преустановено, без да се възобновява при пациенти със сериозни реакции на свръхчувствителност. Незабавно трябва да се започне подходящо лечение.

Тежки кожни реакции

Съобщава се за тежки кожни реакции при употребата на алпелизиб. В клинично проучване фаза III се съобщава за синдром на Stevens-Johnson (SJS) и еритема мултиформе (EM) при съответно 1 (0,4%) и 3 (1,1%) пациенти. Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8).

Не трябва да се започва лечение с Piqray при пациенти с анамнеза за тежки кожни реакции.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции (напр. продроми на треска, грипopodobни симптоми, лигавични лезии или прогресиращ кожен обрив). При наличие на признаци или симптоми на тежки кожни реакции приемът на Piqray трябва да бъде прекъснат до установяване на причините за възникване на реакцията. Препоръчва се консултация с дерматолог.

При потвърждаване на тежка кожна реакция, лечението с Piqray трябва да бъде преустановено окончателно. Приемът на Piqray не трябва да бъде възобновяван при пациенти, които са имали тежки кожни реакции. Ако не е потвърдено наличието на тежка кожна реакция, може да е необходимо прекъсване на приема на Piqray, намаляване на дозата или преустановяване на лечението, както е описано в Таблица 3 (вж. точка 4.2).

Хипергликемия

Случаи на тежка хипергликемия, включително кетоацидоза, са съобщени при пациенти на лечение с Piqray.

В клиничното проучване фаза III хипергликемия е възниквала по-често при пациенти, които при скрининга са били с диабет (0 от 12 пациенти [0%] със степен 1-2, и 10 от 12 пациенти [83,3%] със степен 3-4), в преддиабетно състояние (42 от 159 пациенти [26,4%] със степен 1-2, и 77 от 159 пациенти [48,4%] със степен 3-4), с ИТМ ≥ 30 (13 от 74 пациенти [17,6%] със степен 1-2, и 38 от 74 пациенти [51,4%] със степен 3-4) или са били на възраст ≥ 75 години (6 от 34 пациенти [17,6%] със степен 1-2, и 19 от 34 пациенти [55,9%] със степен 3-4).

Тъй като хипергликемията може да се развие бързо след започване на лечението, препоръчва се самонаблюдение през първите 4 седмици, особено през първите 2 седмици, на лечението, според клиничните показания. В Таблица 6 е посочен конкретен график за проследяване на глюкозата на гладно.

В проучването фаза III при пациентите с анамнеза за захарен диабет е интензифицирано лечението с антидиабетни лекарствени продукти през периода на лечение с Piqray.

Всички пациенти следва да бъдат инструктирани за промени в начина си на живот, които могат да намалят хипергликемията (например, спазване на определени ограничения в диетата).

Таблица 6 График за проследяване на глюкозата на гладно

	Препоръчителен график за проследяване на нивата на глюкозата на гладно и на HbA1c при всички пациенти на лечение с Piqray	Препоръчителен график за проследяване на нивата на глюкозата на гладно и на HbA1c при пациенти с диабет, преддиабет, ИТМ ≥ 30 или на възраст ≥ 75 години на лечение с Piqray
На скрининга, преди започване на лечение с Piqray	Измерване на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) и HbA1c и оптимизиране на нивото на глюкоза в кръвта на пациента (вж. Таблица 2).	
След започване на лечение с Piqray	Проследяване на ПГГ на седмица 1, 2, 4, 6 и 8 след започване на лечението и след това всеки месец.	
	Редовно проследяване/самонаблюдение на глюкозата на гладно, по-често през първите 4 седмици, особено през първите 2 седмици от лечението, съгласно указанията на медицинския специалист*.	Проследяване/самонаблюдение на глюкозата на гладно ежедневно в рамките на първите 2 седмици от лечението. След това се продължава с проследяването на глюкозата на гладно, колкото често е необходимо, за да се овладее хипергликемията, според препоръките на медицинския специалист*.
	HbA1c трябва да се проследява на 4-тата седмица от началото на лечението и на всеки 3 месеца след това.	
Ако се развие хипергликемия след започване на лечение с Piqray	Редовно проследяване на глюкозата на гладно съгласно локалните стандарти за лечение и поне докато глюкозата на гладно спадне до нормални нива.	
	По време на лечението с антидиабетни средства, проследяването на глюкозата на гладно трябва да продължи най-малко веднъж седмично, в продължение на 8 седмици, след което веднъж на всеки 2 седмици, като трябва да се извършва съгласно указанията на лекар с опит в лечението на хипергликемия.	
* Всяко проследяване на глюкозата трябва да се извършва по преценка на лекаря, според клиничните показания.		

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на хипергликемия (например прекомерна жажда, по-често от обикновено уриниране или по-голям обем на урината от обикновено, повишен апетит със загуба на тегло).

От 190 пациенти с хипергликемия, 87,4% (166/190) са лекувани с антидиабетни лекарствени продукти, а 75,8% (144/190) са съобщили за използване на метформин самостоятелно или в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (напр. инсулин, инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), инхибитори на SGLT2 и сулфонилурейни продукти).

Перорално лечение с антидиабетни лекарствени продукти е приложено при 154 пациенти. От тези 154 пациенти, 17 (11,0%) са прекратили проучваното лечение поради хипергликемия. Едновременно лечение с инсулин е приложено при 54 пациенти; от тях 13 (24,1%) са прекратили проучваното лечение поради хипергликемия.

От 162 пациенти с хипергликемия степен ≥ 2 , 155 са имали поне 1 степен подобрене, медианата на времето до подобрене от първото събитие е 8 дни (95% CI: 8 до 10 дни).

От пациентите с повишена ПГГ, които са продължили лечението с фулвестрант след спиране на лечението с Riqraу (n=58), при 98,3% (n=57) нивата на ПГГ са се върнали до изходните стойности.

Безопасността на Riqraу при пациенти с диабет тип 1 и неконтролиран диабет тип 2 не е установена, тъй като тези пациенти са били изключени от клиничното проучване фаза III. Пациенти с анамнеза за диабет тип 2 са били включени в проучването. При пациенти с анамнеза за захарен диабет може да е необходимо интензифициране на антидиабетното лечение и те трябва да бъдат проследявани стриктно.

В зависимост от тежестта на хипергликемията може да е необходимо прекъсване на приема на Riqraу, намаляване на дозата или преустановяване на лечението, както е описано в Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Пневмонит

Съобщени са случаи на пневмонит, включително сериозни случаи на пневмонит/остра интерстициална белодробна болест, при пациенти, лекувани с Riqraу в клинични проучвания. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за всякакви нови или влошени респираторни симптоми. При пациенти с нови или влошени респираторни симптоми, или със съмнение, че са развили пневмонит, лечението с Riqraу трябва незабавно да се прекъсне и пациентът да бъде оценен за пневмонит. Диагноза неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични респираторни признаци и симптоми, като хипоксия, кашлица, задух или интерстициални инфилтрати, установени чрез рентгенологично изследване, и при които чрез съответни изследвания са изключени инфекции, неоплазми и други причини. Лечението с Riqraу трябва окончателно да се преустанови при всички пациенти с потвърден пневмонит.

Диария

По време на лечение с Riqraу са съобщени случаи на тежка диария и клинични последици като дехидратация и остра бъбречна недостатъчност, които са отшумели при подходяща интервенция. 59,5% от пациентите (n=169) са имали диария по време на лечението с Riqraу. Диария степен 3 е възникнала при 7% (n=20) от пациентите, като не са съобщени случаи степен 4. При пациентите с диария степен 2 или 3 (n=76), медианата на времето до възникване е било 50 дни (граница: от 1 до 954 дни).

Понижаване на дозата Riqraу е било необходимо при 5,6% от пациентите, а 2,8% от пациентите са прекратили приема на Riqraу поради диария. 169 пациенти са получили диария като при 64,5% (109/169) са били необходими противодиарийни лекарства (напр. лоперамид), за овладяване на симптомите.

Въз основа на тежестта на диарията може да се наложи прекъсване на приема на Riqraу, понижаване на дозата или прекратяване на лечението, както е описано в Таблица 4 (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да започнат лечение против диария, да повишат пероралния прием на течности и да уведомят своя лекар, ако възникне диария, докато приемат Riqraу.

Остеонекроза на челюстта

Необходимо е повишено внимание, когато Rıqray и бисфосфонати или денозумаб се използват едновременно или последователно. Лечение с Rıqray не трябва да се започва при пациенти със съществуваща остеоонекроза на челюстта поради предходно или едновременно лечение с бисфосфонати/денозумаб. Пациентите трябва да се съветват да съобщават незабавно за всички нови или влошаващи се орални симптоми (като разклащане на зъб, болка или подуване, незаздравяващи разязвявания в устата или секрет) по време на лечението с Rıqray.

При пациенти, които развият остеоонекроза на челюстта, трябва да се започне стандартно медицинско лечение

Симптоматично висцерално заболяване

Ефикасността и безопасността на лекарствения продукт не е проучвана при пациенти със симптоматично висцерално заболяване.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на алпелизиб

Инхибитори на BCRP

В *in vitro* условия алпелизиб е субстрат на BCRP. BCRP участва в хепатобилиарния експорт и секрецията в червата на алпелизиб, поради което инхибирането на BCRP в черния дроб и червата при елиминирането може да доведе до повишение на системната експозиция на алпелизиб. Поради това се препоръчва повишено внимание и проследяване за токсичност по време на съпътстващо лечение с инхибитори на BCRP (напр. елтромбопаг, лапатиниб, пантопразол).

Лекарствени продукти, които могат да намалят плазмените концентрации на алпелизиб

Средства, понижаващи киселинността

Съпътстващото приложение на H₂ рецепторния антагонист ранитидин в комбинация с приложена перорално единична доза 300 mg алпелизиб леко намалява бионаличността на алпелизиб и понижава общата експозиция на алпелизиб. При прием на ранитидин в присъствието на бедна на мазнини, нискокалорична (БМНК) храна AUC_{inf} се понижава средно с 21%, а C_{max} с 36%. При прием на ранитидин в отсъствието на храна ефектът е по-изразен, като понижението на AUC_{inf} е с 30%, а на C_{max} с 51% в сравнение с прием на гладно без едновременно приложение на ранитидин. При популационен фармакокинетичен анализ не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на алпелизиб при едновременното приложение на средства, понижаващи киселинността, в т.ч. инхибитори на протонната помпа, H₂ рецепторни антагонисти и антиацидни средства. Поради това алпелизиб може да се прилага едновременно със средства, понижаващи киселинността, при условие че алпелизиб се приеме непосредствено след хранене (вж. точка 4.2).

Лекарствени продукти, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от алпелизид

Въз основа на резултатите от метаболитни *in vitro* проучвания за индукторен и инхибиторен потенциал, алпелизид може да повиши метаболитния клирънс на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A, както и да понижи метаболитния клирънс на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 (зависимо от времето инхибиране), ако са достигнати достатъчно високи концентрации в *in vivo* условия.

Субстрати на CYP3A4

Не е необходимо коригиране на дозата при едновременно приложение на Riqua и субстрати на CYP3A4 (например, еверолимус, мидазолам).

В проучване за взаимодействия от типа "лекарство-лекарство", при едновременно приложение на алпелизид и еверолимус, чувствителен субстрат на CYP3A4, е потвърдено, че няма клинично значими взаимодействия (повишение на AUC с 11,2%) между алпелизид и субстрати на CYP3A4. Не е наблюдавана промяна в експозицията на еверолимус при приложение на алпелизид при дози в диапазона от 250 до 300 mg.

Препоръчва се повишено внимание, когато Riqua се прилага в комбинация със субстрати на CYP3A4, които също имат допълнителен, зависим от времето инхибиторен и индукторен потенциал по отношение на CYP3A4, повлияващ техния собствен метаболизъм (например, рифампицин, рибоциклид, енкарафениб).

Субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс

Поради липсата на клинични данни за CYP2C9 се препоръчва повишено внимание. *In vitro* оценките показват, че фармакологичното действие на субстратите на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс, като варфарин, може да бъде намалено от индукторния ефект на алпелизид върху CYP2C9.

Чувствителни на CYP2B6 субстрати с тесен терапевтичен индекс

При употреба на чувствителни субстрати на CYP2B6 (например, бупропион) или на субстрати на CYP2B6 с тесен терапевтичен прозорец в комбинация с Riqua е необходимо повишено внимание, тъй като алпелизид може да намали фармакологичното действие на тези лекарствени продукти.

Вещества, които са субстрати на транспортери

In vitro оценките показват, че алпелизид (и/или неговият метаболит BZG791) притежава потенциал да инхибира действието на лекарствените транспортери OAT3 и чревните BCRP и P-gp. Riqua трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на тези транспортери, с тесен терапевтичен индекс, тъй като Riqua може да повиши системната експозиция на тези субстрати.

Хормонални контрацептиви

Не са провеждани клинични проучвания за оценка на потенциалните взаимодействия от типа лекарство-лекарство между алпелизид и хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ріqгау е показан при мъже и постменопаузални жени. Не трябва да се използва при жени, които са или е възможно да са бременни, или при кърмачки (вж. точка 4.1).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че проучванията при животни и механизмът на действие показват, че алпелизиб може да бъде вреден за развиващия се фетус. Проучванията за ембриофетално развитие при плъхове и зайци показват, че след перорално приложение през периода на органогенеза алпелизиб предизвиква ембриотоксичност, фетотоксичност и тератогенност (вж. точка 5.3).

В случай че пациентки с детероден потенциал приемат Ріqгау, те трябва да използват ефективна контрацепция (например, двойнобариерен метод) по време на лечението с Ріqгау и най-малко 1 седмица след спиране на лечението с Ріqгау.

Пациенти от мъжки пол със сексуални партньорки, които са бременни, възможно е да са бременни или биха могли да забременеят, трябва да използват презерватив при сексуален контакт по време на лечението с Ріqгау и най-малко 1 седмица след спиране на лечението с Ріqгау.

Моля, вижте точка 4.6 от Кратката характеристика на продукта за фулвестрант.

Бременност

Ріqгау не е показан и не трябва да се прилага при жени, които са бременни или може да са бременни (вж. точка 4.1).

Липсват или има ограничени данни от употребата на алпелизиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ріqгау не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Преди започване на лечение с Ріqгау трябва да се потвърди липсата на бременност при жени с детероден потенциал.

Кърмене

Не е известно дали алпелизиб се екскретира в кърмата при хора или в млякото при животни.

Поради възможните сериозни нежелани реакции при кърмачето се препоръчва жените да не кърмят през периода на лечение и най-малко 1 седмица след последната доза Ріqгау.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на алпелизиб върху фертилитета. Въз основа на данните от проучванията за токсичност с многократно приложение при животни, алпелизиб може да увреди фертилитета при пациенти от мъжки и женски пол с детероден потенциал (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Riqraу повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да са с повишено внимание при шофиране и работа с машини, ако по време на лечението почувстват умора или имат замъглено зрение (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност се основава на данни от 284 пациенти, в рамките на Riqraу плюс фулвестрант, по време на двойнослепо, плацебо-контролирано проучване фаза III.

Най-честите НЛР (съобщени с честота >20% в комбинираната популация в проучването, с мутация и без мутация) са повишена плазмена глюкоза (79,2%), повишен креатинин (67,6%), диария (59,5%), повишена гамаглутамилтрансфераза (53,2%), обрив (51,8%), понижен брой лимфоцити (55,3%), гадене (46,8%), повишена аланин аминотрансфераза (44,0%), анемия (44,0%), умора (43,3%), повишена липаза (42,6%), намален апетит (35,9%), стоматит (30,3%), повръщане (28,5%), намалено телесно тегло (27,8%), хипокалциемия (27,8%), понижена плазмена глюкоза (26,8%) и удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) (22,2%) и алопеция (20,4%).

Най-честите НЛР степен 3 или 4 (съобщени с честота $\geq 2\%$) са повишена плазмена глюкоза (39,1%), обрив (19,4%), повишена гамаглутамилтрансфераза (12,0%), понижен брой лимфоцити (9,2%), диария (7,0%), повишена липаза (7,0%), хипокалиемия (6,3%), умора (5,6%), намалено телесно тегло (5,3%), анемия (4,9%), хипертония (4,6%), повишена аланин аминотрансфераза (4,2%), гадене (2,8%), повишен креатинин (2,8%), стоматит (2,5%), хипокалциемия (2,1%) и възпаление на лигавиците (2,1%).

Най-честите НЛР, които водят до окончателно прекратяване на лечението, са хипергликемия (6,3%), обрив (4,2%), диария (2,8%) и умора (2,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

НЛР от клиничното проучване фаза III и постмаркетинговия опит (Таблица 7) са посочени според системно-органен клас по MedDRA. Във всеки системно-органен клас НЛР са подредени по честотата, като първи са най-честите реакции. Във всяка група по честота НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това съответната категория по честота на всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7 НЛР, наблюдавани в клинично проучване фаза III и по време на постмаркетинговия опит

Нежелана лекарствена реакция	От всяка степен (%)		Степен 3 или 4 (%)
Инфекции и инфестации			
Инфекция на пикочните пътища ¹	Много чести	29 (10,2)	2 (0,7)*
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	125 (44,0)	14 (4,9)*
Намален брой лимфоцити	Много чести	157 (55,3)	26 (9,2)
Намален брой тромбоцити	Много чести	43 (15,1)	4 (1,4)*
Нарушения на имунната система			
Свърхчувствителност ²	Чести	11 (3,9)	2 (0,7)*
Нарушения на метаболизма и храненето			
Повишена плазмена глюкоза	Много чести	225 (79,2)	111 (39,1)
Понижена плазмена глюкоза	Много чести	76 (26,8)	1 (0,4)
Намален апетит	Много чести	102 (35,9)	2 (0,7)*
Хипокалиемия	Много чести	42 (14,8)	18 (6,3)
Хипокалциемия	Много чести	79 (27,8)	6 (2,1)
Понижено ниво на магнезий	Много чести	34 (12,0)	1 (0,4)
Дехидратация	Чести	10 (3,5)	1 (0,4)*
Кетоацидоза ³	Нечести	2 (0,7)	2 (0,7)
Психични нарушения			
Безсъние	Чести	22 (7,7)	
Нарушения на нервната система			
Главоболие	Много чести	55 (19,4)	2 (0,7)*
Дисгеузия ⁴	Много чести	44 (15,5)	1 (0,4)*
Нарушения на очите			
Замъглено зрение	Чести	15 (5,3)	1 (0,4)*
Сухо око	Чести	10 (3,5)	
Съдови нарушения			
Хипертония	Чести	27 (9,5)	13 (4,6)
Лимфедем	Чести	16 (5,6)	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Пневмонит ⁵	Чести	5 (1,8)	1 (0,4)*
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	169 (59,5)	20 (7,0)*
Гадене	Много чести	133 (46,8)	8 (2,8)*
Стоматит ⁶	Много чести	86 (30,3)	7 (2,5)*
Повръщане	Много чести	81 (28,5)	2 (0,7)*
Коремна болка	Много чести	50 (17,6)	4 (1,4)*
Диспепсия	Много чести	33 (11,6)	
Зъбобол	Чести	13 (4,6)	1 (0,4)*
Гингивит	Чести	11 (3,9)	1 (0,4)*
Болка във венците	Чести	9 (3,2)	
Хейлит	Чести	8 (2,8)	
Панкреатит	Нечести	1 (0,4)	1 (0,4)

Нарушение на кожата и подкожната тъкан			
Обрив ⁷	Много чести	147 (51,8)	55 (19,4)*
Косопад	Много чести	58 (20,4)	
Сърбеж	Много чести	53 (18,7)	2 (0,7)*
Сухота на кожата ⁸	Много чести	53 (18,7)	1 (0,4)*
Еритем ⁹	Чести	18 (6,3)	2 (0,7)*
Дерматит ¹⁰	Чести	10 (3,5)	2 (0,7)*
Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	Чести	5 (1,8)	
Еритема мултиформе	Чести	3 (1,1)	2 (0,7)*
Синдром на Stevens-Johnson	Нечести	1 (0,4)	1 (0,4)*
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) [#]	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Мускулни спазми	Чести	22 (7,7)	
Миалгия	Чести	19 (6,7)	1 (0,4)*
Остеонекроза на челюстта	Чести	16 (5,6)	5 (1,8)*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Остро бъбречно увреждане	Чести	16 (5,6)	5 (1,8)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора ¹¹	Много чести	123 (43,3)	16 (5,6)*
Възпаление на лигавиците	Много чести	56 (19,7)	6 (2,1)*
Периферен оток	Много чести	47 (16,5)	
Висока температура	Много чести	45 (15,8)	2 (0,7)
Сухота на лигавиците ¹²	Много чести	36 (12,7)	1 (0,4)
Оток ¹³	Чести	18 (6,3)	
Изследвания			
Намалено тегло	Много чести	79 (27,8)	15 (5,3)*
Повишен креатинин в кръвта	Много чести	192 (67,6)	8 (2,8)*
Повишена гамаглутамилтрансфераза	Много чести	151 (53,2)	34 (12,0)
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	125 (44,0)	12 (4,2)*
Повишена липаза	Много чести	121 (42,6)	20 (7,0)
Удължено активирано парциално тромбопластиново време (аРТТ)	Много чести	63 (22,2)	2 (0,7)
Понижен албумин	Много чести	41 (14,4)	1 (0,4)
Повишен гликиран хемоглобин	Чести	8 (2,8)	0
* Не са наблюдавани НЛР степен 4.			
# Нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Данните са получени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно да се установи надеждно честотата или причинно-следствена връзка с експозицията на лекарствения продукт.			
1 Инфекция на пикочните пътища: включва също един случай на уросепсис.			
2 Свръхчувствителност: включва също алергичен дерматит.			
3 Кетоацидоза: включва също диабетна кетоацидоза.			
4 Дисгеузия: включва също агеузия, хипогеузия.			
5 Пневмонит: включва също интерстициална белодробна болест.			
6 Стоматит: включва също афтозни язви и улцерация на устата.			
7 Обрив: включва също макулопапулозен обрив, макулозен обрив, генерализиран обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив.			
8 Сухота на кожата: включва също фисури по кожата, ксерозис, ксеродерма.			
9 Еритем: включва също генерализиран еритем.			
10 Дерматит: включва също акнеiformен дерматит.			
11 Умора: включва също астения.			
12 Сухота на лигавиците: включва също сухота в устата, вулвовагинална сухота.			
13 Оток: включва също подуване на лицето, оток на лицето, оток на клепача.			

Описание на избрани НЛР

Хипергликемия

Хипергликемия (ПГГ >160 mg/dl) е съобщена при 190 (66,9%) пациенти; степен 2 (ПГГ 160-250 mg/dl), 3 (ПГГ >250-500 mg/dl) и 4 (ПГГ >500 mg/dl) са съобщени при съответно 16,2%, 33,8% и 4,6% от пациентите.

Въз основа на стойностите на ПГГ и HbA1c, за 56% от пациентите е преценено, че са в преддиабетно състояние (ПГГ >100-126 mg/dl [5,6 до 6,9 mmol/l] и/или HbA1c 5,7-6,4%), а за 4,2% - че имат диабет (ПГГ \geq 126 mg/dl [\geq 7,0 mmol/l] и/или HbA1c \geq 6,5%). 74,8% от пациентите, които на изходно ниво са имали преддиабетно състояние, са развили хипергликемия (от някаква степен) при лечение с алпелизиб. При всички пациенти с хипергликемия степен \geq 2 (ПГГ \geq 160 mg/dl), медианата на времето до първия епизод е била 15 дни (диапазон: 5 дни до 900 дни) (според лабораторните резултати). Медианата на продължителност на хипергликемията степен \geq 2 е била 10 дни (95% CI: 8 до 13 дни). При пациенти с хипергликемия степен \geq 2, медианата на времето до подобрене (поне една степен от първото събитие) е 8 дни (95% CI: 8 до 10 дни). При всички пациенти, които са продължили лечението си с фулвестрант, след като са преустановили приема на Piqray, нивата на ПГГ са се върнали до изходното ниво (нормални).

Хипергликемията е лекувана с антидиабетни лекарствени продукти, вижте точка 4.4.

Обрив

Събития, свързани с обрив (включително, макулопапулозен обрив, макулозен, генерализиран, папулозен и обрив със сърбеж, дерматит и акнеiformен дерматит), са съобщени при 153 (53,9%) пациенти. Обривът е бил предимно лек до умерен (от степен 1 или 2) и се е повлиял от лечение, като в някои случаи е бил придружен от сърбеж и сухота на кожата. Събития степен 2 и 3 са съобщени съответно при 13,7% и 20,1% от пациентите, като медианата на времето до първото възникване е била 12 дни (диапазон: 2 дни до 220 дни).

Сред пациентите, които са приемали профилактични средства срещу обрив, включително антихистамини, по-рядко се съобщава за обрив, отколкото при общата популация: 26,1% в сравнение с 53,9% за всички степени, 11,4% в сравнение с 20,1% за степен 3, и 3,4% в сравнение с 4,2% за обрив, водещ до окончателно преустановяване на лечението с Piqray. Съответно, при започване на лечението с Piqray, може да се започне профилактичен прием на антихистамини.

Стомаино-чревна токсичност (гадене, диария, повръщане)

За диария, гадене и повръщане се съобщава при съответно 59,5%, 46,8% и 28,5% от пациентите (вж. Таблица 7).

Събития, свързани с диария степен 2 и 3, са съобщени при съответно 19,7% и 7,0% пациентите, като медианата на времето до възникване на диария степен \geq 2 е 50 дни (диапазон: 1 ден до 954 дни).

Случаи на тежка диария и клинични последици, като дехидратация и остро бъбречно увреждане, са съобщени при лечение с Piqray и са отшумели след съответната интервенция (вж. Таблица 4). Антиеметични (например, ондансетрон) и антидиарични лекарствени продукти (например, лоперамид) са прилагани при съответно 28/153 (17,6%) и 109/169 (64,5%) от пациентите за овладяване на симптомите.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

За ОНЧ се съобщава при 5,6% от пациентите (16/284) в рамките на лечение с Piqray плюс фулвестрант. Петнадесет пациенти с ОНЧ са приемали едновременно бисфосфонати (например, золендроновата киселина). Поради това при пациентите, приемащи Piqray и бисфосфонати, не може да се изключи повишен риск от развитие на ОНЧ.

Старческа възраст

При пациентите на възраст ≥ 65 години, лекувани с алпелизиб плюс фулвестрант, честотата на хипергликемия степен 3-4 (45,3%) е била по-висока в сравнение с пациентите на възраст < 65 години (33,5%), докато при пациентите на възраст < 75 години хипергликемията степен 3-4 е била 36%, в сравнение с 55,9% при пациентите на възраст ≥ 75 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Нежеланите реакции, свързани с предозиране, съответстват на профила на безопасност на Piqray и включват хипергликемия, гадене, астения и обрив.

Лечение

Прилагането на общи симптоматични и поддържащи мерки трябва да започне при всички случаи на предозиране, в които е необходимо. Няма известен антидот на Piqray.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX65

Механизъм на действие

Алпелизиб е α -специфичен инхибитор на фосфатидилинозитол-3-киназата (PI3K α) от клас I. Мутации с придобиване на функция (gain-of-function) в гена, кодиращ каталитичната α -субединица на PI3K (PIK3CA), предизвикват активиране на PI3K α и АКТ сигнализацията, клетъчна трансформация и образуване на тумори при *in vitro* и *in vivo* модели.

В клетъчни линии на рак на гърдата алпелизиб инхибира фосфорилирането на таргети в низходящия път PI3K, включително АКТ, и показва активност в клетъчни линии, носещи PIK3CA мутация.

В *in vivo* условия алпелизиб инхибира сигналния път PI3K/АКТ и намалява туморния растеж при ксенографски модели, включително на рак на гърдата.

Доказано е, че инхибирането на PI3K чрез лечението с алпелизиб предизвиква увеличаване на транскрипцията на естрогенните рецептори (ER) в клетки на рак на гърдата. Комбинацията от алпелизиб и фулвестрант показва повишена антитуморна активност в сравнение с всяка от монотерапиите поотделно в ксенографски модели, получени от клетъчни линии на позитивни за ER клетки на рак на гърдата с PIK3CA мутация.

Сигналният път PI3K/АКТ е отговорен за глюкозната хомеостаза, като хипергликемията е очаквана „on-target” нежелана реакция от инхибирането на PI3K.

Клинична ефикасност и безопасност

Piqray е оценен в едно основно, фаза III, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване на алпелизиб в комбинация с фулвестрант при жени в постменопауза, и мъже, с HR+, HER2- авансирал рак на гърдата (локарегионално рецидивирал или метастазирал), чието заболяване е прогресирало или рецидивирало по време или след лечение с ароматазен инхибитор (със или без CDK4/6 комбинация).

Общо 572 пациенти са включени в две кохорти - едната с рак на гърдата с PIK3CA мутация, а другата без PIK3CA мутация. Пациентите са рандомизирани на алпелизиб 300 mg плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант, в съотношение 1:1. Рандомизацията е стратифицирана по наличието на белодробни и/или чернодробни метастази и предходно лечение с инхибитор(и) на CDK4/6.

В кохортата с PIK3CA мутация 169 пациенти с една или повече PIK3CA мутации (C420R, E542K, E545A, E545D [само 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R или H1047Y) са рандомизирани на алпелизиб в комбинация с фулвестрант, а 172 пациенти са рандомизирани на плацебо в комбинация с фулвестрант. В тази кохорта 170 (49,9%) пациенти са имали чернодробни/белодробни метастази, а 20 (5,9%) пациенти са имали предходно лечение с инхибитори на CDK4/6.

Медианата на възрастта на пациентите е била 63 години (диапазон: 25 до 92 години). 44,9% от пациентите са били на възраст 65 години или повече и \leq 85 години. Включените пациенти са били от европейската раса (66,3%), азиатци (21,7%) и чернокожи или афроамериканци (1,2%). В популацията на проучването е бил включен един участник от мъжки пол, включен в кохортата с PIK3CA мутация и лекуван с алпелизиб и фулвестрант. 66,0% и 33,4% от участниците са имали функционално състояние по ECOG, съответно 0 и 1.

97,7% от пациентите са получавали предходна ендокринна терапия. При 67,7% от участниците последното лечение преди включването в проучването е било ендокринна терапия. Летрозол и анастрозол са били най-често прилаганата ендокринна терапия. Последната ендокринна терапия преди включването в проучването е била основно лечение при 47,8% от участниците и адювантно лечение при 51,9% от тях. За 85,6% от всички пациенти е счетено, че имат заболяване, резистентно на ендокринна терапия; първична ендокринна резистентност (резистентност *de novo*) е наблюдавана при 13,2% от пациентите, а при 72,4% от тях е наблюдавана вторична ендокринна резистентност (рецидив/прогресия след първоначален отговор).

Имало е добър баланс между терапевтичните рамена по отношение на демографски характеристики, изходни параметри на заболяването, функционален статус по ECOG, туморно натоварване и предходно антинеопластично лечение.

По време на фазата на рандомизирано лечение алпелизиб 300 mg или плацебо са прилагани перорално, веднъж дневно, без прекъсване. Фулвестрант 500 mg е прилаган интрамускулно на ден 1 и ден 15 от цикъл 1, след което на ден 1 от 28-дневен цикъл по време на фазата на лечение (прилагане \pm 3 дни).

Не е било разрешено преминаване на пациентите от плацебо към алпелизиб по време на проучването или след прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка в проучването е била преживяемостта без прогресия (ПБП) по критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST версия 1.1), според преценката на изследователя при пациентите с рак на гърдата с PIK3CA мутация. Основната вторична крайна точка е била общата преживяемост (ОП) при пациентите с PIK3CA мутация.

Другите вторични крайни точки са включвали ПБП при пациентите без РІКЗСА мутация, ОП при пациентите без РІКЗСА мутация.

Медианата на продължителност на проследяването (между рандомизацията и заключване на данните 12 юни 2018 г.) в кохортата с РІКЗСА мутация е била 20 месеца.

Резултатите за ефикасност в кохортата с РІКЗСА мутация показват статистически значимо подобрене по отношение на ПБП при пациентите, получавали алпелизиб плюс фулвестрант в сравнение с приемалите плацебо плюс фулвестрант, с изчислено понижение на риска за прогресия на заболяването или смърт от 35%.

Таблица 8 Проучване С2301 – Обобщение на резултатите за ефикасност (кохорта с РІКЗСА мутация)

	Рiqray + фулвестрант (n=169)	Плацебо + фулвестрант (n=172)
<i>В данните е използван първичният анализ със заключване на данните 12 юни 2018 г.</i>		
Медиана на преживяемост без прогресия (ПБП^a) (месеци, 95% CI)		
Радиологична оценка на изследователя [#]		
Кохорта с РІКЗСА мутация (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,65 (0,50-0,85)	
p-стойност ^a	0,00065	
Заслепена оценка на независима комисия за преглед на данните* [#]		
Кохорта с РІКЗСА мутация (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Коефициент на риск (95% CI)	0,48 (0,32-0,71)	
p-стойност	N/A	
<i>В данните е използвана втората междинна ОП със заключване на данните 30 септември 2019 г.</i>		
Медиана на преживяемост без прогресия (ПБП) (месеци, 95% CI)		
Радиологична оценка на изследователя [#]		
Кохорта с РІКЗСА мутация (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,64 (0,50-0,81)	
p-стойност	N/A	
Обща преживяемост (ОП) (месеци, 95% CI)		
РІКЗСА кохорта с мутации (N=341)	40,6 (32,2-NE)	31,2 (26,8-NE)
Коефициент на риск (95% CI)	0,77 (0,56-1,06)	
p-стойност ^a	0,06	
CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; N/A = неприложимо; NE = не може да бъде оценено		
^a p-стойността е получена от едностранен стратифициран логаритмично преобразуван ренков тест.		
[#] Съгласно RECIST 1.1		
* Съгласно подход за проверка на 50% от данните		

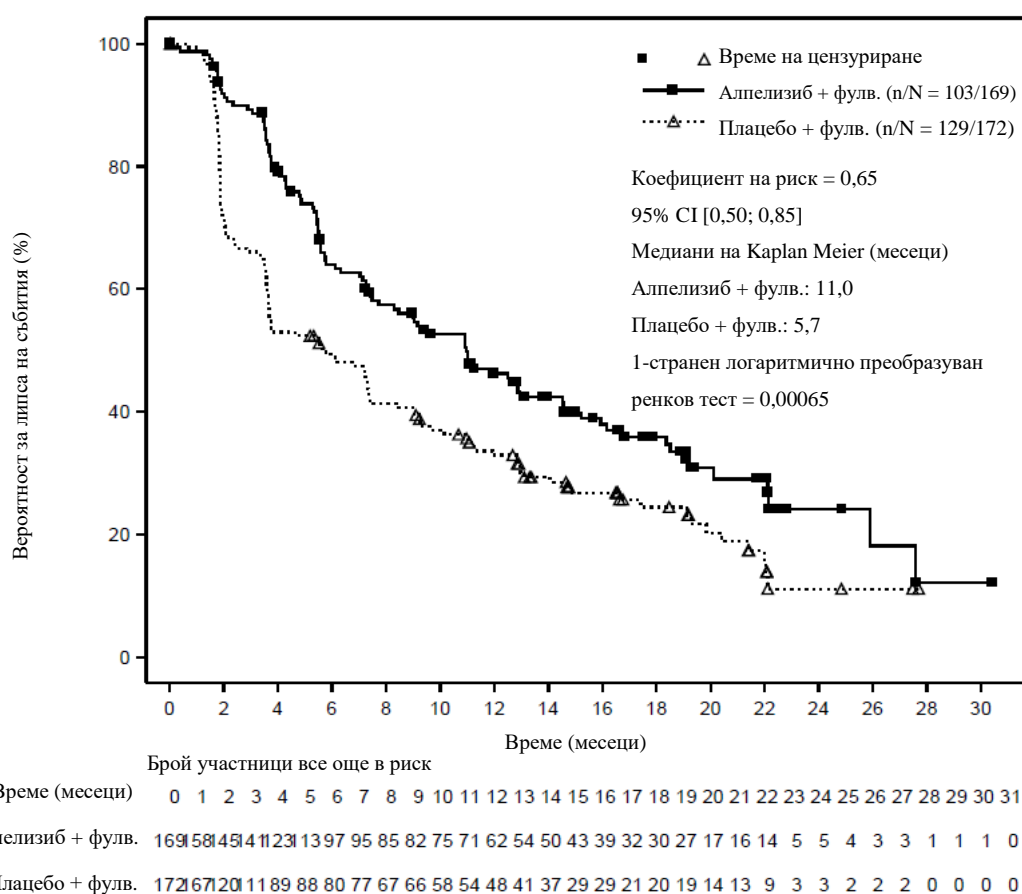
В кохортата с РІКЗСА мутация, в анализа на ПБП подгрупата по оценка на изследователя, според стратификационните фактори при рандомизацията, се забелязва като цяло последователен ефект на лечение в полза на рамото с алпелизиб, независимо от наличието или липсата на метастази в белите дробове/черния дроб.

При 20-те пациенти, приемали инхибитори на CDK4/6 преди това, коефициентът на риск (hazard ratio, HR) е бил 0,48 (95% CI: 0,17, 1,36); медианата на преживяемост без прогресия (ПБП) е била 1,8 месеца (95% CI: 1,7, 3,6) в рамото на плацебо плюс фулвестрант и 5,5 месеца (95% CI: 1,6, 16,8) в рамото на алпелизиб плюс фулвестрант.

При заключване на данните 12 юни 2018 г., резултатите за ПБП при подгрупата на ендокринно резистентни пациенти (HR=0,64; 95% CI: 0,49, 0,85, n=292) и ендокринно чувствителни пациенти (HR=0,87; 95% CI: 0,35, 2,17, n=39) са били в полза на рамото на алпелизиб плюс фулвестрант. Броят на ендокринно чувствителни пациенти с Р1К3СА мутация е ограничен (n=39) и резултатите трябва да бъдат интерпретирани с особено внимание.

При заключване на данните 12 юни 2018 г. степента на общ отговор при пациенти с измеримо заболяване на изходно ниво е била 35,7% (95% CI: 27,4, 44,7) в рамото на алпелизиб плюс фулвестрант и 16,2% (95% CI: 10,4, 23,5) в рамото на плацебо плюс фулвестрант.

Фигура 1 Диаграма на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия в кохортата с Р1К3СА мутация според оценката на локалните изследователи



Кохорта без Р1К3СА мутация

При пациентите без Р1К3СА мутация в туморната тъкан не е наблюдавана полза по отношение на ПБП.

Предходна употреба на фулвестрант в проучване СВУЛ719Х2102

Пациенти, с предходна употреба на фулвестрант, не са били включени в основното проучване. В проучване фаза I СВУЛ719Х2101, 39 пациенти са съобщили за предходен прием на фулвестрант. Най-добрият общ отговор към лечението с алпелизиб плюс фулвестрант при 21 пациенти с Р1К3СА мутация и измеримо заболяване на изходно ниво е бил частичен отговор при 7 пациенти., стабилно заболяване при 11 пациенти и прогресия на заболяването при 2 пациенти. Следователно доказателства за ефикасността на това лечение при пациенти, които преди това са лекувани с фулвестрант, не са установени, поради ограничените данни към момента (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Piquay във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на алпелизиб е проучена при пациенти на схема с перорално приложение на дози от 30 до 450 mg дневно. Здрави участници са приемали перорално единични дози в диапазона от 300 до 400 mg. Фармакокинетиката е била сравнима при онкологичните пациенти и здравите участници.

Абсорбция

След перорално приложение на алпелизиб медианата на времето до достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) е в границите на 2,0 до 4,0 часа, независимо от дозата, времето и схемата на приложение. Въз основа на модели на абсорбция е изчислено, че бионаличността е много висока (>99%) след хранене, но е по-ниска на гладно (~68,7% при доза 300 mg). Достигане на плазмени нива в стационарно състояние на алпелизиб при прием веднъж дневно може да се очаква на 3-ия ден след започване на лечението при повечето пациенти.

Ефект на храната

Абсорбцията на алпелизиб се влияе от храна. При здрави доброволци, след перорално приложение на единична доза 300 mg алпелизиб, в сравнение с прием на гладно, приемът с богата на мазнини, висококалорична храна (БМВК) храна (985 калории с 58,1 g мазнини) повишава AUC_{inf} със 73% и C_{max} с 84%, а бедна на мазнини, нискокалорична (БМНК) храна (334 калории с 8,7 g мазнини) повишава AUC_{inf} със 77% и C_{max} със 145%. По отношение на AUC_{inf} между БМВК и БМНК не е установена значима разлика при средно геометрично съотношение от 0,978 (CI: 0,876, 1,09), което показва, че нито мастното съдържание, нито като цяло калорийният прием оказват съществено влияние върху абсорбцията. Възможната причина за ефекта на храната е повишената разтворимост в стомашно-чревния тракт от жлъчката, секретирана в отговор на приема на храна. Следователно Piquay трябва да се приема веднага след хранене, приблизително по едно и също време всеки ден.

Разпределение

Алпелизиб се свързва в умерена степен с протеините, с 10,8% свободна фракция, независимо от концентрацията. Алпелизиб се разпределя еднакво между червените кръвни клетки и плазмата, при средно съотношение кръв/плазма *in vivo* от 1,03. Тъй като алпелизиб е субстрат на човешките ефлуксни транспортери, не се очаква преминаване през кръвно-мозъчната бариера при хора. Изчисленият обем на разпределение на алпелизиб в стационарно състояние (V_{ss}/F) е 114 литра (коефициент на вариация (CV%) 46%).

Биотрансформация

In vitro проучвания е доказано, че образуването в резултат на хидролиза на метаболит BZG791 чрез химична и ензимна хидролиза на амиди е основен метаболитен път, след който е CYP3A4 в по-малка степен. Хидролизата на алпелизиб протича системно чрез химичен разпад и ензимна хидролиза посредством широко разпространени ензими с висок капацитет (естерази, амидази, холинестерази), които не са ограничени до черния дроб. Медираните чрез CYP3A4 метаболити и глюкурониди представляват около 15% от дозата; BZG791 представлява около 40-45% от дозата. Останалата част от абсорбираната фракция на дозата се екскретира под формата на алпелизиб.

Елиминиране

Алпелизиб показва нисък клирънс от 9,2 l/h (CV% 21%) според популационен фармакокинетичен анализ при прием след хранене. Според данните от популационния анализ, полуживотът е 8 до 9 часа, независимо от дозата и времето, в стационарно състояние при прилагане на 300 mg веднъж дневно.

В проучване за баланс на масите при хора, след перорално приложение, алпелизиб и неговите метаболити се екскретират във фецеса (81,0%), главно чрез хепатобилиарен експорт и/или чревна секреция на алпелизиб, или се метаболизират до BZG791. Екскрецията в урината е незначителна (13,5%), като се екскретира и непроменен алпелизиб (2%). След единична перорална доза [¹⁴C]-алпелизиб 94,5% от цялата приета радиоактивна доза се възстановява в рамките на 8 дни.

Линейност/нелинейност

Установено е, че фармакокинетиката е линейна по отношение на дозата и времето при прием след хранене на доза между 30 и 450 mg. След многократно прилагане експозицията на алпелизиб (AUC) в стационарно състояние е едва малко по-висока от тази след единична доза, със среден коефициент на кумулиране от 1,3 до 1,5, при схема на прилагане веднъж дневно.

Метаболитно взаимодействие

Субстрати на CYP3A4

В проучване за взаимодействията от типа лекарство-лекарство с чувствителния субстрат на CYP3A4 еверолимус, AUC се повишава до 11,2%. Не се очаква клинично значима промяна в резултат на лекарственото взаимодействие със субстрати на CYP3A4.

Индуктори и инхибитори на CYP3A4

Ефектите на индукторите или инхибиторите на CYP3A4 не са оценявани в клинични проучвания. Не се очакват клинично значими промени в общата експозиция, защото чрез CYP3A4 се метаболизира малка фракция (<15%).

Взаимодействие, базирано на транспортерите

Въз основа на *in vitro* данни, инхибиране на бъбречния транспортер на органични аниони OAT3 от алпелизиб (и/или от неговия метаболит BZG791) не може да бъде изключено при пациенти, приемащи терапевтична доза.

Алпелизиб показва само слабо инхибиране *in vitro* на широко разпространените ефлуксни транспортери (P-gr, BCRP, MRP2, BSEP), чернодробни транспортери (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) и бъбречни транспортери (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Тъй като системните концентрации в стационарно състояние (или концентрациите в порталната кръв) на несвързаното вещество при терапевтичната доза и максималната поносима доза са значително по-ниски от експериментално установените константи на инхибиране на несвързаното вещество или IC₅₀, инхибирането не е клинично значимо. Поради високите нива на концентрация на алпелизиб в чревния лумен не може напълно да се изключи въздействие върху чревните транспортери на P-gr и BCRP.

Специални популации

Ефект на възрастта, теглото и пола

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими ефекти на възрастта, телесното тегло или пола върху системната експозиция на алпелизиб, които да налагат коригиране на дозата Piqray.

Педиатрични пациенти (под 18 години)

Фармакокинетиката на Piqray при деца на възраст 0-18 години не е установена. Липсват налични данни.

Пациенти в старческа възраст (над 65 или повече години)

От 284 пациенти, които са приемали Piqray в проучването фаза III (в рамките на алпелизиб в комбинация с фулвестрант), 117 са били на възраст ≥ 65 години, а 34 са били на възраст между 75 и 87 години. Между тези пациенти и по-младите пациенти като цяло не са установени разлики в експозицията на Piqray (вж. точка 4.2).

Раса/етнически произход

Популационните фармакокинетични анализи и фармакокинетичните анализи от едно фаза I проучване при японски онкологични пациенти показват, че етническият произход не оказва клинично значими ефекти върху системната експозиция на Piqray.

Некомпартиментните фармакокинетични показатели след еднократно и многократно прилагане на Piqray при японски пациенти са били много сходни със съобщените при европейската популация.

Бъбречно увреждане

Според данните от популационен фармакокинетичен анализ, включващ 117 пациенти с нормална бъбречна функция ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²)/(CLcr ≥ 90 ml/min), 108 пациенти с лека степен на бъбречно увреждане ($eGFR$ 60 до <90 ml/min/1,73 m²)/(CLcr 60 до <90 ml/min) и 45 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR$ 30 до <60 ml/min/1,73 m²), леката и умерена степен на бъбречно увреждане не оказват влияние върху експозицията на алпелизиб (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Според данните от фармакокинетично проучване при пациенти с чернодробно увреждане, умерената и тежка степен на чернодробно увреждане оказват незначително влияние върху експозицията на алпелизиб (вж. точка 4.2). Средната експозиция на алпелизиб се е увеличила 1,26 пъти при пациенти с тежка (GMR: 1,00 за C_{max} ; 1,26 за AUC_{last}/AUC_{inf}) степен на чернодробно увреждане.

Според популационен фармакокинетичен анализ, включващ 230 пациенти с нормална чернодробна функция, 41 пациенти с лека степен на чернодробно увреждане и нито един пациент с умерена степен на чернодробно увреждане, данните от който допълнително подкрепят специалното проучване при пациенти с чернодробно увреждане, леката и умерена степен на чернодробно увреждане не оказват влияние върху експозицията на алпелизиб (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане

Повечето от наблюдаваните ефекти на алпелизиб са свързани с фармакологичното действие на алпелизиб като $\rho 110\alpha$ -специфичен инхибитор на сигналния път PI3K, например влиянието върху глюкозната хомеостаза, водещо до хипергликемия, и риска от повишено кръвно налягане. Костният мозък и лимфоидната тъкан, панкреасът и някои репродуктивни органи при двата пола са основните прицелни органи за възникването на нежелани лекарствени реакции. Ефектите върху костния мозък и лимфоидната тъкан като цяло са обратими при прекъсване на лечението. Ефектите върху панкреаса и репродуктивните органи не отшумяват напълно, но се наблюдава тенденция за отшумяване.

Фармакологични проучвания за безопасност по отношение на сърдечносъдовата система

In vitro инхибиране на hERG каналите (IC_{50} 9,4 μ M) се наблюдава при концентрации ~ 13 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната доза 300 mg/ден. Не се наблюдава съответен електрофизиологичен ефект при кучетата.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Резултатите от стандартните проучвания за генотоксичност при алпелизиб са отрицателни. При проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове, в което е интегриран микронуклеарен тест, нивата на експозиция на алпелизиб са 1,4 пъти по-високи при мъжките индивиди и 2 пъти по-високи при женските, в сравнение с терапевтичната експозиция при възрастни хора, лекувани с препоръчителната доза. Следователно не може да бъде изключен генотоксичен потенциал на алпелизиб при хора.

Репродуктивна токсичност

Проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци показват, че пероралното приложение на алпелизиб през периода на органогенеза предизвиква ембриотоксичност, фетотоксичност и тератогенност. При плъхове и зайци, след пренатална експозиция на алпелизиб, се наблюдава повишена честота на пред- и постимплантационни загуби, намалено тегло на фетуса и повишена честота на фетални аномалии (уголемени мозъчни вентрикули, понижена костна осификация и скелетни малформации) при нива на експозиция под тези при хора при най-високата препоръчителна доза 300 mg, което показва потенциално клинично значение.

Не е провеждано проучване за фертилитета при плъхове. В проучвания за токсичност при многократно прилагане обаче са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните органи, като вагинална или маточна атрофия и отклонения в естралния цикъл при плъхове, понижено тегло на простата и тестисите при плъхове и кучета, атрофия на простатата при кучета при клинично значими дози въз основа на AUC.

Фототоксичност

При *in vitro* тест за фототоксичност върху клетъчна линия от фибробласти на мишки Balb/c 3T3 не се установява значим фототоксичен потенциал на алпелизиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Манитол
Натриев нишестен гликолат
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PCTFE/Al (поливинилхлорид/полихлоротрифлуороетилен/алуминий), запечатан в блистер-карта, съдържаща 14 филмирани таблетки.

Piqray 50 mg и 200 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 28 филмирани таблетки (14 от 50 mg и 14 от 200 mg) или 56 филмирани таблетки (28 от 50 mg и 28 от 200 mg).
Групови опаковки, съдържащи 168 филмирани таблетки (3 x 56, всяка една съдържаща 28 таблетки от 50 mg и 28 таблетки от 200 mg).

Piqray 150 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 28 или 56 филмирани таблетки.
Групови опаковки, съдържащи 168 (3 x 56) филмирани таблетки.

Piqray 200 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 14 или 28 филмирани таблетки.
Групови опаковки, съдържащи 84 (3 x 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/001-009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27 юли 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Словения

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Riqraу във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всякакви други аспекти на програмата.

Обучителната програма цели повишаване на осведомеността и предоставяне на информация относно признаците и симптомите на тежка хипергликемия, включително кетоацидоза, и начина на овладяването ѝ.

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Riqraу е пуснат на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Riqraу, имат достъп до/са снабдени с обучителен материал за лекаря.

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководството за медицински специалисти трябва съдържа следните ключови елементи:

- **Преди започване на лечението**

- Riqraу се свързва с повишен риск от хипергликемия.
- При пациенти с по-висок риск (пациенти с диабет, пациенти с преддиабет, ПГГ >250 mg/dl, ИТМ >30 или на възраст ≥ 75 години) е необходима консултация с медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия.
- Настоящо антидиабетно лечение на пациента може да бъде повлияно от лечението с алпелизиб, чрез взаимодействие с пероралните антидиабетни средства, които се метаболизират чрез CYP2C9 и CYP2C8 (включително, но не ограничено до репаглинид, розиглитазон, глипизид и толбутамид).
- Изследване на ПГГ и HbA1c и оптимизиране на нивата на глюкоза в кръвта на пациента преди започване на лечение с алпелизиб.
- Консултиране на пациентите по отношение на риска от хипергликемия, необходимостта от промяна в начина на живот, признаците и симптомите на хипергликемия (напр. прекомерна жажда, по-често от обичайното уриниране или по-голямо количество урина от обичайното, повишен апетит със загуба на тегло; затруднено дишане, главоболие, гадене, повръщане) и важноста незабавно да се свържат с лекаря си, ако се появят симптоми.

- **По време на лечението**

- Следвайте схемата за проследяване на нивата на глюкоза на гладно съгласно продуктовата информация на Riqraу. Моля, имайте предвид, че има различни схеми за проследяване при пациенти с рискови и без рискови фактори.
- В случай на хипергликемия следвайте таблицата за промяна на дозата при хипергликемия и овладяване на хипергликемията съгласно продуктовата информация на Riqraу.
- При започване на антидиабетно лечение, трябва да се вземат предвид възможни взаимодействия от типа лекарство-лекарство.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнително проучване на ефикасността и дългосрочната безопасност на алпелизиб в комбинация с фулвестрант при постменопаузални жени, и мъже, с хормон-рецептор (HR)-позитивен, човешки епидермален растежен фактор рецептор 2 (HER2)-негативен, напреднал рак на гърдата с PIK3CA мутация, след прогресия на заболяването, при предходно прилагане на ендокринно лечение като монотерапия, ПРУ трябва да подаде окончателния доклад от рандомизираното, плацебо-контролирано проучване фаза III СВУL719C2301 (SOLAR-1).</p>	<p>31 август 2022 г</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 150 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 150 mg филмирани таблетки
апелелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg апелелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 таблетки

За 14 дни при **300 mg** дневна доза.

56 таблетки

За 28 дни при **300 mg** дневна доза.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/001	28 филмирани таблетки от 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 филмирани таблетки от 150 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ТАБЛЕТКИ ОТ 150 MG (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 150 mg филмирани таблетки
апелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg апелелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 168 (3x 56) таблетки
3x 28 дни при **300 mg** дневна доза.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) филмирани таблетки от 150 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ТАБЛЕТКИ ОТ 150 MG (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 150 mg филмирани таблетки
апелелизб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg апелелизб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

56 таблетки
За 28 дни при **300 mg** дневна доза.
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) филмирани таблетки от 150 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР-КАРТА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 150 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 150 mg таблетки
аптелизиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Приемайте и двете таблетки от оцветения ред веднага след хранене в посочения ден.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 200 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 200 mg филмирани таблетки
апелелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg апелелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 таблетки
За 14 дни при **200 mg** дневна доза.
28 таблетки
За 28 дни при **200 mg** дневна доза.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/007	14 филмирани таблетки от 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 филмирани таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 200 MG (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 200 mg филмирани таблетки
апелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg апелелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 84 (3x 28) таблетки
За 3x 28 дни при 200 mg дневна доза.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/009 84 (3x 28) филмирани таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ
ТАБЛЕТКИ ОТ 200 MG (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 200 mg филмирани таблетки
апелелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg апелелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 таблетки
За 28 дни при **200 mg** дневна доза.
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) филмирани таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР-КАРТА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 200 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 200 mg таблетки
апелизиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Приемайте по една таблетка веднага след хранене в посочения ден.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 50 MG И 200 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riqray 50 mg филмирани таблетки
Riqray 200 mg филмирани таблетки
апелелизб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg или 200 mg апелелизб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 таблетки от 50 mg
14 таблетки от 200 mg
За 14 дни при **250 mg дневна доза.**
28 таблетки от 50 mg
28 таблетки от 200 mg
За 28 дни при **250 mg дневна доза.**

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/004 14 филмирани таблетки от 50 mg + 14 филмирани таблетки от 200 mg
EU/1/20/1455/005 28 филмирани таблетки от 50 mg + 28 филмирани таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 50 mg + 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ТАБЛЕТКИ ОТ 50 MG И 200 MG (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riqray 50 mg филмирани таблетки
Riqray 200 mg филмирани таблетки
алпелизиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg или 200 mg алпелизиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка:
84 (3x28) таблетки от 50 mg
84 (3x28) таблетки от 200 mg
За 3x 28 дни при **250 mg дневна доза**.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/006 84 (3x 28) филмирани таблетки от 50 mg + 84 (3x 28) филмирани таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 50 mg + 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ТАБЛЕТКИ ОТ 50 MG И 200 MG (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 50 mg филмирани таблетки
Piqray 200 mg филмирани таблетки
апелелизб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg или 200 mg апелелизб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 таблетки от 50 mg
28 таблетки от 200 mg
За 28 дни при **250 mg** дневна доза.
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1455/006

84 филмирани таблетки от 50 mg + 84 филмирани
таблетки от 200 mg (3x 28 + 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Piqray 50 mg + 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР-КАРТА НА ОПАКОВКИТЕ, СЪДЪРЖАЩИ ТАБЛЕТКИ ОТ 50 MG И 200 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piqray 50 mg таблетки
Piqray 200 mg таблетки
апелизиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Приемайте и двете таблетки от оцветения ред веднага след хранене в посочения ден.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Piqray 50 mg филмирани таблетки
Piqray 150 mg филмирани таблетки
Piqray 200 mg филмирани таблетки
алпелизиб (alpelisib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Piqray и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Piqray
3. Как да приемате Piqray
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Piqray
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Piqray и за какво се използва

Какво представлява Piqray

Piqray съдържа активното вещество алпелизиб, което е от групата лекарства, наречени инхибитори на фосфатидилинозитол-3-киназата (PI3K).

За какво се използва Piqray

Piqray се използва за лечение на жени в менопауза и мъже, с вид рак на гърдата, наречен напреднал, хормон-рецептор (HR)-позитивен, човешки епидермален растежен фактор рецептор 2 (HER2)-негативен рак на гърдата. Piqray се прилага в комбинация с фулвестрант, хормонално противотуморно лечение, при пациенти, чието раково заболяване не се повлиява от други хормонални лечения и които имат определени промени (мутации) в гена, наречен PIK3CA.

Вашият лекар ще Ви вземе проба от кръв и/или туморна тъкан, която ще бъде изследвана за наличие на тези PIK3CA мутации. Ако резултатът е положителен има вероятност Вашето раково заболяване да се повлияе от лечение с Piqray.

Как действа Piqray

Действието на Piqray се изразява в блокиране на ефектите на ензими, наречени фосфатидилинозитол-3-кинази (PI3K). Тези ензими помагат на раковите клетки да нарастват и да се размножават. Като блокира действието им, Piqray може да намали растежа и разпространението на раковото заболяване, като спомогне за унищожаването на раковите клетки.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Piquay или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Piquay

Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекар, тъй като те може да се различават от общата информация в тази листовка. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Не приемайте Piquay:

- ако сте алергични към апелизиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако смятате, че може да сте алергични, консултирайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Piquay:

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако някое от долупосочените се отнася до Вас:

- ако имате или някога сте имали високи стойности на кръвната захар или диабет (или признаци на повишени стойности на захарта, като например прекомерна жажда и сухота в устата, нужда за уриниране по-често от обикновено, отделяне на повече урина от обикновено, умора, гадене, увеличен апетит със загуба на тегло).
- ако някога сте имали синдром на Стивънс-Джонсън мултиформен еритем, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или токсична епидермална некролиза; възможните симптоми са зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, със или без висока температура, обрив.
- ако страдате от тежко костно заболяване, което засяга челюстта (остеонекроза на челюстта).

Незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някое от долупосочените се отнася до Вас по време на лечението с Piquay:

- обрив, сърбеж, копривна треска, задух, затруднено дишане, хрипове, кашлица, световъртеж, замаяност, промени в нивото на съзнание, ниско кръвно налягане, зачервяване на кожата, подуване на лицето или гърлото, посиняване на устните, езика или кожата (възможни признаци на тежки алергични реакции);
- възникване на нови или промяна в съществуващи дихателни проблеми, като затруднение или болка при дишане, кашлица, учестено дишане, посиняване на устните, езика или кожата, хълцане (възможни признаци на неинфекциозен пневмонит или пневмония);
- увеличена жажда и сухота в устата, по-често уриниране от обикновено, умора, гадене, увеличен апетит със загуба на тегло (възможни признаци на повишени стойности на кръвната захар);
- обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, езика или устата, белене на кожата, понякога с висока температура (възможни признаци на едно от следните кожни заболявания: синдром на Стивънс-Джонсън, мултиформен еритем, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или токсична епидермална некролиза);
- нови или влошаващи се симптоми, засягащи устата (като разклатени зъби, болка или подуване, незаздравяващи разязвявания в устата или секрет);
- Piquay може да причини тежка диария.

Може да е необходимо Вашият лекар да лекува тези симптоми, временно да прекъсне лечението Ви, да намали дозата Ви или да спре окончателно лечението Ви с Piquay.

Кръвни изследвания преди и по време на лечението Ви с Piqray

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди лечението с Piqray, както и редовно по време на лечението, за да проследява Вашата кръвна захар . В зависимост от резултатите, Вашият лекар ще предприеме необходимите действия, например да Ви предпише лекарство за понижаване на кръвната захар. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши временно да прекъсне лечението Ви с Piqray или да намали дозата Piqray, за да може кръвната Ви захар да се понижи. Вашият лекар може да реши също да спре окончателно лечението с Piqray.

Уверете се, че редовно преминавате изследвания на кръвната захар преди да започнете лечението, по време на лечението и след като спрете лечението с Piqray.

- Вашият лекар ще Ви каже точно кога и къде да си правите кръвни изследвания. Лечението с Piqray може да започне само ако изследванията покажат, че имате подходящите стойности на захар в кръвта си. Това се извършва, тъй като Piqray може да повиши Вашата кръвна захар (хипергликемия), което може да бъде сериозно и да е необходимо лечение. Вашият лекар може да разбере дали развивате хипергликемия само ако си правите редовно кръвни изследвания на гладно.
- Вашият лекар ще Ви каже точно кога и къде да си изследвате кръвната захар. Това ще е необходимо по-често през първите 4 седмици от лечението и особено през първите 2 седмици от лечението с Piqray. След това кръвни изследвания ще са необходими веднъж месечно, в зависимост от стойностите на Вашата кръвна захар.

Деца и юноши

Piqray не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Piqray

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Такива по-специално са:

- елтромбопаг, лекарство за лечение на нисък брой тромбоцити
- лекарства за лечение на рак на гърдата, например лапатиниб, еверолимус или рибоциклиб
- пантопразол, лекарство за лечение на стомашни киселини и за намаляване на количеството киселина, отделяна в стомаха
- мидазолам, лекарство за успокоение или лечение на нарушения на съня
- рифампицин, лекарство за лечение на туберкулоза и някои други сериозни инфекции
- енкарафениб, лекарство за лечение на определен вид рак на кожата
- варфарин, лекарство за намаляване на способността за съсирване на кръвта

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от посочените по-горе.

Бременност, кърмене и фертилитет

Piqray не трябва да се приема от жени, които са бременни, може да са бременни или кърмят. Piqray може да навреди на нероденото бебе. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Жените не трябва да кърмят по време на лечението и поне 1 седмица след последната доза Piqray. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове при прием на Piqray по време на бременност или през периода на кърмене.

Ако сте жена и можете да забременеете, Вашият лекар ще се увери, че няма съществуваща бременност, преди да Ви назначи лечение с Piqray. Това може да включва извършването на тест за бременност.

Жените, които биха могли да забременеят, трябва да използват ефективен метод за предпазване от бременност по време на и поне 1 седмица след спирането на лечението с Piqray. Попитайте Вашия лекар за подходящите методи. Ако смятате, че може да сте бременна след започване на лечението с Piqray, незабавно съобщете на Вашия лекар.

По време на лечението и поне 1 седмица след спирането му пациентите от мъжки пол трябва да използват презерватив при сексуален контакт с партньорки, които биха могли да забременеят. Ако партньорката на пациент от мъжки пол подозира, че е забременяла през този период, трябва да уведоми незабавно лекар.

Шофиране и работа с машини

Лечението с Piqray може да причини умора. Поради това трябва да сте с повишено внимание когато шофирате или работите с машини по време на лечение с Piqray.

Piqray съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Piqray

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко таблетки Piqray да приемате

Обичайната начална доза Piqray е 300 mg веднъж дневно. Вашият лекар ще прецени коя е подходящата доза за Вас.

Трябва да приемате следния брой таблетки според предписаната доза:

- доза 300 mg: две таблетки от 150 mg
- доза 250 mg: една таблетка от 200 mg и една таблетка от 50 mg
- доза 200 mg: една таблетка от 200 mg

Ако повърнете след приема на таблетка(и) Piqray, не приемайте повече таблетки до следващата планирана доза.

Вашият лекар ще определи каква доза фулвестрант трябва да получите и кога трябва да го получите.

В зависимост от това как организмът Ви се повлиява от лечението с Piqray, Вашият лекар може да пожелае да коригира Вашата доза Piqray. Много е важно да следвате указанията на лекаря Ви. Ако имате определени нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви каже да преминете на по-ниска доза, да прекъснете временно лечението или да го спрете окончателно.

Кога да приемате Piqray

Таблетките Piqray са в опаковки, съдържащи блистер-карти. Всяка блистер-карта показва таблетката(те), която(ито) да се приемат всеки ден от седмицата. Следвайте указанията върху блистер-картата.

Приемайте Piqray веднъж дневно, веднага след хранене. Като приемате Piqray по едно и също време всеки ден, това ще Ви помогне да не забравяте да приемате лекарството си.

Как да приемате Piqray

Таблетките Piqray трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат, разтрошават или разделят преди поглъщане. Не приемайте таблетка, която е счупена, напукана или с нарушена по друг начин цялост, тъй като може да не приемете цялата доза.

Колко време да приемате Piqray

Приемайте Piqray толкова време, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Това лечение е дългосрочно, като е възможно да продължи месеци или години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението оказва желаните ефекти.

Ако имате въпроси относно това, колко време да приемате Piqray, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Piqray

Хора, които са приели прекалено много таблетки Piqray, са получили реакции, които са известни нежелани реакции на Piqray, включително високи нива на кръвната захар, гадене, умора и обрив. Ако случайно приемете прекалено много таблетки или ако друг човек случайно приеме от Вашето лекарство, веднага се консултирайте с лекар или болница. Може да е необходимо медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Piqray

Ако сте пропуснали да приемете доза Piqray, все още може да я приемете, веднага след хранене, в рамките на 9 часа от часа, в който е трябвало да я приемете. Ако си спомните повече от 9 часа след часа, в който е трябвало да я приемете, пропуснете дозата за този ден. На следващия ден приемете дозата в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Piqray

Ако спрете лечението с Piqray, Вашето състояние може да се влоши. Не спирайте приема на Piqray без да Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Ако получите някакви сериозни нежелани реакции, **веднага спрете приема на това лекарство и съобщете на Вашия лекар.**

Много чести: *може да засегнат повече от 1 на 10 души*

- Силна жажда, по-често уриниране от обикновено или отделяне на повече урина от обикновено, повишен апетит със загуба на тегло (възможни симптоми на висока кръвна захар, наречена също хипергликемия)
- Висока температура, кашлица, хрема, уголемени лимфни възли, болка в ставите, обрив, нощно изпотяване, загуба на тегло (възможни симптоми на нисък брой лимфоцити, вид бели кръвни клетки)

Чести: *могат да засегнат до 1 на всеки 10 души*

- Обрив, сърбеж, копривна треска, задух, затруднено дишане, хрипове, кашлица, световъртеж, замаяност, промени в нивото на съзнание, ниско кръвно налягане, зачервяване на кожата, подуване на лицето и/или гърлото, посиняване на устните, езика или кожата (възможни признаци на тежки алергични реакции)
- Проблеми с дишането, включително затруднение или болка при дишане, кашлица, учестено дишане, посиняване на устните, езика или кожата, хълцане (възможни симптоми на пневмонит)
- По-рядко уриниране от обикновено или отделяне на по-малко урина от обикновено, подуване на краката, глезените и около очите, умора, обърканост, гадене, гърч, болка в гърдите (възможни симптоми на остра бъбречна недостатъчност)
- Болка, подуване или схващане на челюстта, тежест в челюстта или разклащане на зъб (възможни симптоми на остеонекроза на челюстта)
- Обрив, почервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата (възможни симптоми на мултиформен еритем)

Нечести: могат да засегнат до 1 на всеки 100 души

- Затруднено дишане, главоболие, гадене, повръщане (възможни симптоми на нарушение, наречено кетоацидоза, което е свързано с високо ниво на киселинност на кръвта)
- Силна болка в горната част на стомаха (възможен симптом на панкреатит)
- Обрив, зачервена кожа, образуване на мехури по кожата, очите или устата, белене на кожата, висока температура (възможни симптоми на синдром на Стивънс-Джонсън)

С неизвестна честота: честотата не може да бъде изчислена от наличните данни

- Обрив, висока температура (възможни симптоми на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести:

- Болезнено и често уриниране (възможни симптоми на инфекция на пикочните пътища)
- Умора, бледа кожа (възможни симптоми на анемия, заболяване с ниско ниво на червени кръвни клетки)
- Спонтанно кървене или получаване на синини (признаци на ниско ниво в кръвта на тромбоцити, наречени също кръвни плочици)
- Загуба на апетит
- Главоболие
- Странен вкус в устата (дисгеузия)
- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Афти или язви в устата, с възпаление на венците (стоматит)
- Болка в корема
- Стомашно неразположение, нарушено храносмилане (диспепсия)
- Обрив
- Косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- Сърбеж (пруритус)
- Суха кожа
- Умора (изтощение)
- Болка, зачервяване и подуване на дихателните пътища или хранопровода, или на лигавицата на половите органи (възпаление на лигавицата)
- Подути ръце, глезени или ходила (периферен оток)
- Висока температура (пирексия)
- Сухота на лигавиците
- Намалено тегло
- Намалено ниво на калций в кръвта, което понякога може да доведе до крампи (хипокалциемия)
- Намалено ниво на калий в кръвта, свързано с мускулна слабост, мускулни спазми и/или нарушен сърдечен ритъм (хипокалиемия)

Чести:

- Обезводняване
- Безсъние
- Сухота в очите
- Замъглено зрение
- Главоболие, замаяност (възможни симптоми на високо кръвно налягане)
- Подуване на част или на цялата ръка (включително пръстите) или крака (включително пръстите), усещане за тежест, ограничена подвижност, дискомфорт, задебеляване на кожата и повтарящи се инфекции (възможни симптоми на лимфедем)
- Зъбобол
- Кървене, болезненост или уголемяване на венците (признаци на възпаление на венците)
- Напукани устни (хейлит)
- Болка във венците
- Зачервяване на кожата
- Кожно възпаление с обрив (дерматит)
- Зачервяване и/или подуване и евентуално белене на дланите на ръцете и ходилата, което може да е придружено с изтръпване и пареща болка (признаци на синдрома „ръка-крак“)
- Мускулни спазми
- Мускулна болка (миалгия)
- Оток на големи участъци или на цялото тяло (едем)

По време на лечение с Piqray е възможно отклонение в резултатите от някои кръвни изследвания:

Много чести:

- Високи нива в кръвта на следните ензими: гама-глутамилтрансфераза, аланин аминотрансфераза, липаза
- Високо ниво на кръвната захар
- Високо ниво на креатинин и/или калций в кръвта
- Ниски нива в кръвта на лимфоцити, тромбоцити, захар, хемоглобин и/или албумин
- Увеличено активирано парциално тромбoplastиново време (показател за способността за кръвосъсирване)

Чести:

- Високо ниво в кръвта на гликиран хемоглобин (показател за нивото на кръвната захар през последните 8 до 12 седмици).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Piqray

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистер-картата след “Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не приемайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има някакви признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Piquay

- Активното вещество на Piquay е алпелизиб.
- Всяка филмирана таблетка Piquay от 50 mg съдържа 50 mg алпелизиб.
- Всяка филмирана таблетка Piquay от 150 mg съдържа 150 mg алпелизиб.
- Всяка филмирана таблетка Piquay от 200 mg съдържа 200 mg алпелизиб.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, манитол, натриев нишестен гликолат, хипромелоза, магнезиев стеарат.
 - Филмово покритие: хипромелоза, червен и черен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), макрогол, талк.

Как изглежда Piquay и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Piquay от 50 mg са светлорозови, кръгли таблетки с отпечатан надпис „L7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен диаметър: 7,2 mm.

Филмираните таблетки Piquay от 150 mg са бледочервени, овални таблетки с отпечатан надпис “UL7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен размер: 14,2 mm (дължина); 5,7 mm (широчина).

Филмираните таблетки Piquay от 200 mg са светлочервени, овални таблетки с отпечатан надпис “YL7” от едната страна и “NVR” от другата. Приблизителен размер: 16,2 mm (дължина); 6,5 mm (широчина).

Piquay се предлага като филмирани таблетки в блистери. Налични са следните видове опаковки от Piquay:

- Опаковки, съдържащи филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg (за пациенти, приемащи доза 250 mg дневно):
 - Опаковки, съдържащи количество за 14-дневен прием: 28 филмирани таблетки (14 от 50 mg и 14 от 200 mg).
 - Опаковки, съдържащи количество за 28-дневен прием: 56 филмирани таблетки (28 от 50 mg и 28 от 200 mg).
 - Групови опаковки, съдържащи 168 филмирани таблетки (3x 56, всяка съдържаща 28 таблетки от 50 mg и 28 таблетки от 200 mg).
- Опаковки, съдържащи филмирани таблетки от 150 mg (за пациенти, приемащи доза 300 mg дневно)
 - Опаковки, съдържащи количество за 14-дневен прием: 28 филмирани таблетки.
 - Опаковки, съдържащи количество за 28-дневен прием: 56 филмирани таблетки.
 - Групови опаковки, съдържащи 168 (3x 56) филмирани таблетки.
- Опаковки, съдържащи филмирани таблетки от 200 mg (за пациенти, приемащи доза 200 mg дневно)
 - Опаковки, съдържащи количество за 14-дневен прием: 14 филмирани таблетки.
 - Опаковки, съдържащи количество за 28-дневен прием: 28 филмирани таблетки.
 - Групови опаковки, съдържащи 84 (3x 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Словения

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Тел: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Тlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Тел: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Тел: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Тел: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Тél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Тел: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Тел.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Тел: +31 88 04 52555

Norge

Novartis Norge AS
Тlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Тел: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Тел: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.