

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piqray 50 mg potahované tablety
Piqray 150 mg potahované tablety
Piqray 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Piqray 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apelisibum 50 mg.

Piqray 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apelisibum 150 mg.

Piqray 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje apelisibum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Piqray 50 mg potahované tablety

Světle růžové, kulaté, oblé potahované tablety se zkosenými hranami, s vyraženým „L7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližný průměr: 7,2 mm.

Piqray 150 mg potahované tablety

Světle červené, oválné, oblé potahované tablety, se zkosenými hranami s vyraženým „UL7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 14,2 mm (délka); 5,7 mm (šířka).

Piqray 200 mg potahované tablety

Světle červené, oválné, oblé potahované tablety, se zkosenými hranami s vyraženým „YL7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 16,2 mm (délka); 5,7 mm (šířka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Piqray má být zahájena lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Pacienti s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu mají být vybráni k léčbě přípravkem Piqray na základě prokázání PIK3CA mutace v nádorové tkáni nebo v plazmě, pomocí validovaného testu. Pokud ve vzorku plazmy není mutace detekována, má být, pokud je to možné, otestována nádorová tkáň.

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg alpelisibu (2x 150 mg potahované tablety) jednou denně kontinuálně. Přípravek Piqray se má užívat okamžitě po jídle, v přibližně stejnou dobu každý den (viz bod 5.2). Maximální doporučená denní dávka přípravku Piqray je 300 mg.

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Piqray, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého podání. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se přípravek Piqray užije v obvyklém čase. Pokud pacient po užití dávky přípravku Piqray zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu.

Přípravek Piqray má být užíván v kombinaci s fulvestrantem. Doporučená dávka fulvestrantu je 500 mg intramuskulárně v den 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně. Přečtěte si prosím Souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant.

Léčba má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nenastane nepřijatelná toxicita. Pro zlepšení snášenlivosti mohou být nezbytné úpravy dávky.

Úpravy dávkování

Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných nežádoucích účinků (Adverse Drug Reactions (ADRs)) může vyžadovat dočasné přerušování léčby, snížení dávky a/nebo ukončení léčby přípravkem Piqray. Pokyny ke snížení dávky z důvodu přítomnosti ADR jsou uvedeny v tabulce 1. Doporučují se maximálně 2 snížení dávky, po kterých má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. Snížení dávky má být založeno na nejhorší předchozí toxicitě.

Tabulka 1 Doporučené snížení dávky přípravku Piqray při ADR

Typ dávky přípravku Piqray	Dávka a schéma	Počet a síla tablet
Počáteční dávka	300 mg/den kontinuálně	2x 150 mg tablety
První snížení dávky	250 mg/ den kontinuálně	1x 200 mg tableta a 1x 50 mg tableta
Druhé snížení dávky	200 mg/ den kontinuálně	1x 200 mg tableta

¹ Při pankreatitidě je dovoleno pouze jedno snížení dávky.

Tabulky 2-5 shrnují doporučení pro přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Piqray z důvodu zvládnutí specifických ADRs. Klinické posouzení ošetřujícího lékaře, včetně zhodnocení laboratorních výsledků, pokud je to považované za nutné, má být použito k nastavení léčebného plánu individuálně pro každého pacienta na základě vyhodnocení přínosů/rizik spojených s léčbou přípravkem Piqray.

Hyperglykemie

U pacientů s prediabetem nebo u pacientů s koncentrací glukózy nalačno (FG) >250 mg/dl nebo 13,9 mmol/l, indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 nebo ve věku ≥ 75 let, je vždy třeba zvážit konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.

U pacientů s diabetem má vždy proběhnout konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.

Tabulka 2 Úprava dávky a postup pro zvládnutí hyperglykemie

Hladiny glukózy v krvi na lačno (FG) ¹	Doporučení
Úprava dávky a léčba má být pouze na základě hladin glukózy v krvi na lačno.	
>ULN-160 mg/dl nebo >ULN-8,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku perorálních antidiabetik ² .
>160-250 mg/dl nebo >8,9-13,9 mmol/l	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku perorálních antidiabetik ² . Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě ^{2,3} , snižte dávku přípravku Piqray o jeden stupeň a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FG.
>250-500 mg/dl nebo >13,9-27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Piqray. Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku perorálních antidiabetik ² a zvažte přidání dalšího antidiabetika např. inzulin ³ na 1-2 dny, dokud se hyperglykemie neupraví, jak je klinicky indikováno. Zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu (např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy). Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě, pokračujte v léčbě přípravkem Piqray s o stupeň nižší dávkou. Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 3 až 5 dní při vhodné perorální antidiabetické léčbě, doporučuje se konzultace se zdravotnickým odborníkem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie. Pokud hodnoty FG neklesnou pod ≤160 mg/dl nebo 8,9 mmol/l během 21 dní po vhodné perorální antidiabetické léčbě ^{2,3} , trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray.
>500 mg/dl nebo >27,8 mmol/l	Přerušete léčbu přípravkem Piqray. Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku perorálních antidiabetik ^{2,3} (zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu [např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy]), znovu zkontrolujte hodnoty během 24 hodin nebo dle klinické indikace. Pokud hodnota FG klesne pod ≤500 mg/dl nebo ≤27,8 mmol/l, dodržujte doporučení specifická pro hodnotu FG <500 mg/dl. Pokud se po 24 hodinách potvrdí hodnota FG >500 mg/dl nebo >27,8 mmol/l, trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray.
<p>¹ Hladiny glukózy v krvi na lačno odpovídají klasifikaci hyperglykemie dle CTCAE verze 4.03 CTCAE = obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events).</p> <p>² Má být zahájena léčba vhodnými antidiabetiky, jako jsou metformin, inhibitory SGLT2 nebo inzulinové senzitizery (jako jsou thiazolidindiony nebo inhibitory dipeptidyl peptidázy 4), dávkování a doporučení pro titrování dávky má být stanoveno na základě doporučení v příslušných Souhrnech údajů o přípravku nebo místních doporučení pro léčbu diabetu. V klinické studii fáze III bylo doporučeno užívání metforminu v následujícím schématu: Léčba metforminem má být zahájena dávkou 500 mg jednou denně. Na základě snášenlivosti může být dávka metforminu navýšena na 500 mg dvakrát denně, pak lze dávku navýšit na 500 mg užívaných při snídani a 1000 mg užívaných s večerním jídlem, a dále lze dle potřeby ještě navýšit na dávku 1000 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).</p> <p>³ Jak bylo doporučeno v klinické studii fáze III, inzulin může být používán po dobu 1-2 dní, dokud hyperglykemie nevymizí. Nicméně ve většině případů hyperglykemie vyvolané alpelisibem toto nebude nutné, vzhledem ke krátkému biologickému poločasu alpelisibu a předpokladu, že se hladiny glukózy po přerušení léčby přípravkem Piqray normalizují.</p>	

U pacientů léčených alpelisibem byly jako rizikové faktory hyperglykemie zjištěny stávající onemocnění diabetes a prediabetes, počáteční hodnota BMI ≥ 30 a věk na začátku léčby ≥ 75 let. Tyto rizikové faktory byly přítomny u 74,7 % pacientů s různým stupněm hyperglykemie a u 86,2 % pacientů s hyperglykemií 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.4).

Vyrážka

Při zahájení léčby přípravkem Piqray je možné zvážit profylaktické podání perorálního antihistaminika. Kromě toho se antihistaminika doporučují ke zvládnutí symptomů vyrážky.

Při prvních známkách vyrážky má být zahájena léčba topickými kortikosteroidy, pokud je vyrážka středně závažná až závažná má být zvažováno podání systémových kortikosteroidů. Na základě závažnosti vyrážky může být nutné přerušeni léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby, jak je popsáno v tabulce 3 (viz bod 4.8).

Tabulka 3 Úprava dávky a postup pro zvládnutí vyrážky

Stupeň¹	Doporučení
Všechny stupně	Vždy je třeba zvážit konzultaci s dermatologem.
Stupeň 1 (<10 % povrchu těla (body surface area [BSA]) s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte léčbu topickými kortikosteroidy. Zvažte přidání perorálních antihistaminik ke zvládnutí symptomů. Pokud se vyrážka do 28 dnů po vhodné léčbě nezlepší, přidejte nízkou dávku systémových kortikosteroidů.
Stupeň 2 (10-30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte léčbu topickými kortikosteroidy a perorálními antihistaminiky nebo zvyšte jejich dávky. Zvažte léčbu nízkými dávkami systémových kortikosteroidů. Pokud se vyrážka do 10 dnů zlepšit na stupeň ≤ 1, může být podávání systémových kortikosteroidů přerušeno.
Stupeň 3 (např. závažná vyrážka, která neodpovídá na léčbu) (>30 % BSA s aktivním postižením kůže)	Přerušete léčbu přípravkem Piqray, dokud se vyrážka nezlepší na stupeň ≤1. Zahajte léčbu topickými/systémovými kortikosteroidy a antihistaminiky nebo zvyšte jejich dávky. Jakmile dojde ke zlepšení na stupeň ≤1, obnovte léčbu přípravkem Piqray s o stupeň nižší dávkou.
Stupeň 4 (např. závažné bulózní, puchýřovité nebo exfoliační postižení kůže) (jakékoli % BSA spojené s rozsáhlou superinfekcí s indikovanými intravenózními antibiotiky, život ohrožující následky)	Trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray.

¹ Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0

Tabulka 4 Úprava dávky a postup pro zvládnání průjmu a kolitidy

Stupeň ¹	Doporučení
Stupeň 1	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby.
Stupeň 2 ²	Přerušete léčbu přípravkem Piqray. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Pokud se průjem nebo kolitida zlepší na stupeň ≤1, obnovte léčbu přípravkem Piqray stejnou dávkou. Pokud se průjem nebo kolitida opakuje jako stupeň ≥2, přerušete léčbu přípravkem Piqray, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, poté pokračujte v léčbě přípravkem Piqray v dávce nižší o jeden stupeň.
Stupeň 3 ^{2, 3}	Přerušete léčbu přípravkem Piqray. Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Pokud se průjem nebo kolitida zlepší na stupeň ≤1, obnovte léčbu přípravkem Piqray v dávce nižší o jeden stupeň.
Stupeň 4 ^{2, 3}	Trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray.
¹	Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0.
²	U stupně ≥2 zvažte další léčbu, jako jsou steroidy.
³	Pacienti mají být dále léčeni podle místních standardních postupů, včetně sledování hodnot elektrolytů, podávání antiemetik a antiidiarok a/nebo doplňování tekutin a elektrolytů, dle klinické indikace.

Jiné toxicity

Tabulka 5 Úprava dávky a zvládnání dalších toxicit (kromě hyperglykemie, vyrážky a průjmu nebo kolitidy)¹

Stupeň ¹	Doporučení
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná úprava dávky přípravku Piqray. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby ^{2,3} .
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem Piqray, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, potom znovu zahajte léčbu následující nižší dávkou ² .
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray ³ .
¹	Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0
²	Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3, přerušete léčbu přípravkem Piqray, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, potom znovu zahajte léčbu následující nižší dávkou. Je povoleno pouze jedno snížení dávky. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem Piqray.
³	Při zvýšené hladině sérového bilirubinu stupně 2 přerušete léčbu přípravkem Piqray dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, potom znovu zahajte léčbu stejnou dávkou, pokud dojde ke zlepšení do ≤14 dnů, nebo pokračujte s nižší dávkou, pokud dojde ke zlepšení během >14 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů ve věku 65 let a starších (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici údaje u pacientů ve věku ≥75 let a zejména pak u pacientů ve věku ≥85 let.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba postupovat s opatrností, protože u této populace nejsou žádné zkušenosti s léčbou přípravkem Piqray.

Porucha funkce jater

Na základě studie hodnotící jaterní poškození u neoncologických pacientů s poruchou funkce jater, není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B nebo C) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Piqray u dětí ve věku 0-18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Piqray se užívá perorálně. Tablety se mají polykat vcelku. Před užitím se nesmějí kousat, drtit nebo dělit. Nemají se užívat tablety ryzlomené, popraskané nebo jiným způsobem poškozené.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fulvestrant

Vzhledem k omezeným datům u pacientů s předchozí léčbou fulvestrantem (n=39, klinická studie CBYL719X2101) nebyla účinnost u této populace prokázána (viz bod 5.1).

Hypersenzitivita (včetně anafylaktických reakcí)

U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí, anafylaktického šoku a angioedému), projevující se mimo jiné, dušností, návaly, vyrážkou, horečkou nebo tachykardií (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Piqray má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ihned má být zahájena vhodná léčba.

Závažné kožní reakce

Ve spojitosti s alpelisibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí. V klinické studii fáze III byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a multifonní erytém (EM) u 1 (0,4 %) a 3 (1,1 %) pacientů. Poléková kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) byla hlášena v postmarketingovém období (viz bod 4.8).

Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů, kteří mají závažné kožní reakce v anamnéze.

Pacienti mají být poučeni o známkách a symptomech závažných kožních reakcí (např. prodromální příznaky jako jsou horečka, příznaky podobné chřipce, slizniční léze nebo progresivní kožní vyrážka). Pokud se během léčby přípravkem Piqray objeví známky nebo symptomy, ukazující na závažné kožní reakce, je nutné léčbu přerušit, dokud není stanovena etiologie reakce. Doporučuje se konzultace s dermatologem.

Pokud jsou potvrzeny závažné kožní reakce, má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. Léčba nemá být znovu zahájena u pacientů, u kterých se vyskytly závažné kožní reakce. Pokud nejsou závažné kožní reakce potvrzeny, může léčba přípravkem Piqray vyžadovat přerušování, snížení dávky nebo ukončení, jak je popsáno v tabulce 3 (viz bod 4.2).

Hyperglykemie

U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny případy závažné hyperglykemie, v některých případech spojené s hyperglykemickým hyperosmolárním neketotickým syndromem (HHNKS) nebo ketoacidózou. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny některé případy diabetické ketoacidózy s fatálními následky.

V klinické studii fáze III se hyperglykemie vyskytovala častěji u pacientů, kteří měli při vstupním vyšetření diabetes (0 z 12 pacientů [0 %] se stupněm 1-2 a 10 z 12 pacientů [83,3 %] se stupněm 3-4), prediabetes (42 ze 159 pacientů [26,4 %] se stupněm 1-2 a 77 ze 159 pacientů [48,4 %] se stupněm 3-4), případně měli BMI ≥ 30 (13 ze 74 pacientů [17,6 %] se stupněm 1-2 a 38 ze 74 pacientů [51,4 %] se stupněm 3-4), nebo byli ve věku ≥ 75 let (6 z 34 pacientů [17,6 %] se stupněm 1-2 a 19 z 34 pacientů [55,9 %] se stupněm 3-4).

Vzhledem k tomu, že nástup hyperglykemie může být po zahájení léčby velmi rychlý, doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), pokud je klinicky indikované. Specifický plán pro sledování hladiny glukózy v krvi na lačno je popsán v tabulce 6.

V klinické studii fáze III došlo u pacientů s anamnézou onemocnění diabetes mellitus během léčby přípravkem Piqray ke zvýšení dávek antidiabetik.

Všichni pacienti mají být poučeni o změnách životního stylu, které pomohou snížit riziko hyperglykemie (např. dietní omezení a fyzická aktivita).

Tabulka 6 Plán pro sledování hladiny glukózy v krvi na lačno

	Doporučený plán pro sledování hladiny glukózy v krvi na lačno a HbA1c u pacientů léčených přípravkem Piqray	Doporučený plán pro sledování hladiny glukózy v krvi na lačno a HbA1c u pacientů s diabetem, prediabetem nebo s BMI ≥ 30 nebo ve věku ≥ 75 let léčených přípravkem Piqray
Vyšetření před zahájením léčby přípravkem Piqray	Proveďte test na hladinu glukózy v krvi na lačno (FPG), HbA1c a upravte optimálně pacientovu hladinu glukózy v krvi (viz tabulka 2).	
Po zahájení léčby přípravkem Piqray	Sledujte hladiny glukózy nalačno v 1., 2., 4., 6. a 8. týdnu po zahájení léčby a poté jednou měsíčně.	
	Sledujte hladiny glukózy v krvi na lačno pravidelně, častěji v průběhu prvních 4 týdnů a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů léčby, podle pokynů zdravotnického pracovníka*.	Sledujte hladiny glukózy v krvi na lačno denně v průběhu prvních 2 týdnů léčby. Poté pokračujte ve sledování hladiny glukózy v krvi na lačno tak často, jak je třeba, podle pokynů zdravotnického pracovníka*.
	Hodnoty HbA1c mají být monitorovány po prvních 4 týdnech léčby pravidelně každé 3 měsíce.	
Pokud se hyperglykemie objeví po zahájení léčby přípravkem Piqray	Sledujte hladiny glukózy v krvi na lačno pravidelně, dle místních standardů alespoň do doby, kdy hladiny glukózy v krvi na lačno nedosáhnou normálních hodnot.	
	Během léčby antidiabetiky je třeba sledovat hladiny glukózy v krvi na lačno alespoň jednou týdně po dobu 8 týdnů a dále jednou za 2 týdny. Hladiny glukózy v krvi na lačno je třeba sledovat na základě pokynů zdravotnického odborníka se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.	
* Veškeré sledování hladiny glukózy v krvi má být prováděno dle rozhodnutí lékařem, jak je klinicky indikováno.		

Pacienti mají být poučeni o známkách a symptomech hyperglykemie (např. nadměrná žízeň, častější močení nebo močení většího množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu spojená s úbytkem tělesné hmotnosti).

Z celkového počtu 190 pacientů s hyperglykemií bylo 87,4 % (166/190) léčeno antidiabetiky, přičemž 75,8 % (144/190) uvedlo užívání metforminu samostatně, nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. inzulin, dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4), SGLT2 inhibitory a deriváty sulfonylmočoviny).

Celkem 154 pacientů užívalo perorální antidiabetika. Ze 154 pacientů jich 17 (11,0 %) ukončilo klinickou studii z důvodu hyperglykemie. Souběžná léčba podáváním inzulinu byla zaznamenána u 54 pacientů, přičemž z tohoto počtu 13 pacientů (24,1 %) také ukončilo klinickou studii kvůli hyperglykemii.

Ze 162 pacientů s hyperglykemií stupně ≥ 2 došlo ke zlepšení alespoň o 1 stupeň u 155 pacientů, medián doby do zlepšení od první příhody byl 8 dní (95% CI: 8 až 10 dní).

U pacientů (n=58) se zvýšenou hladinou FPG, kteří po ukončení léčby přípravkem Piqray pokračovali v léčbě fulvestrantem, se hladiny FPG u 98,3 % pacientů (n=57) vrátily na výchozí hodnotu.

Bezpečnost přípravku Piqray u pacientů s diabetem typu 1 a nedostatečně kompenzovaným diabetem typu 2 nebyla stanovena, protože tito pacienti byli vyřazeni z klinické studie fáze III. Pacienti s anamnézou diabetu 2. typu byli do studie zařazeni. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus v anamnéze mohou vyžadovat intenzivnější antidiabetickou léčbu a měli by být pečlivě sledováni.

Na základě závažnosti hyperglykemie, může být nutné přerušit léčbu přípravkem Piqray, snížení dávky nebo ukončení léčby, jak je popsáno v tabulce 2 (viz bod 4.2).

Pneumonitida

V klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem Piqray hlášeny případy pneumonitidy, včetně závažných případů pneumonitidy/akutního intersticiálního plicního onemocnění. Pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili každé nové nebo zhoršující se respirační příznaky. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Piqray ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U pacientů s nespecifickými respiračními příznaky jako je hypoxie, kašel, dušnost nebo intersticiální infiltráty při radiologickém vyšetření a u nichž byly vhodnými testy vyloučeny infekční, nádorové nebo jiné příčiny, se má uvažovat o diagnóze neinfekční pneumonitidy. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena.

Průjem nebo kolitida

U pacientů je třeba věnovat pozornost průjmu a dalším příznakům kolitidy, jako je bolest břicha a hlen nebo krev ve stolici.

Během léčby přípravkem Piqray byly hlášeny těžké průjmy a závažné následky jako je dehydratace a akutní selhání ledvin, které byly vhodnou terapií zvládnuty. Celkem 59,5 % pacientů (n=169) mělo během léčby přípravkem Piqray průjem. Průjem stupně 3 se vyskytl u 7 % (n=20) pacientů, průjem stupně 4 nebyl hlášen. U pacientů s průjmem stupně 2 nebo 3 (n=76) byl medián doby do nástupu 50 dní (rozmezí: 1 až 954 dní).

U 5,6 % pacientů bylo nutné snížení dávky přípravku Piqray a 2,8 % pacientů ukončilo kvůli průjmu léčbu přípravkem Piqray. Z celkového počtu 169 pacientů s průjmem bylo zapotřebí 64,5 % pacientů (109/169) podat léky proti průjmu (např. loperamid) ke zvládnutí symptomů.

Dle závažnosti průjmu nebo kolitidy může být nutné přerušit léčbu přípravkem Piqray, snížit dávku, nebo ukončit léčbu, jak je uvedeno v tabulce 4 (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, aby užívali léky proti průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Piqray průjem nebo další příznaky kolitidy vyskytnou. Dle klinické indikace může být v případě kolitidy zvážena další léčba steroidy.

Osteonekróza čelisti

Je třeba opatrnosti při souběžném nebo následném užívání přípravku Piqray a bisfosfonátů nebo inhibitorů RANK ligandu (např. denosumabu). Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů s trvající osteonekrózou čelisti při předchozí či současné léčbě bisfosfonáty/denosumabem. Pacienti mají být upozorněni, aby během léčby přípravkem Piqray neprodleně nahlásili jakékoli nové nebo zhoršující se komplikace v dutině ústní (jako je uvolňování zubů, bolest nebo otok, nehojící se afty nebo hnisavé projevy).

U pacientů s osteonekrózou čelisti má být zahájena standardní léčba.

Symptomatické viscerální postižení

Účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku u pacientů se symptomatickým viscerálním postižením nebyla studována.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Inhibitory BCRP

Alpelisib je substrát pro BCRP in vitro. BCRP se podílí na hepatobiliárním exportu a intestinální sekreci alpelisibu, proto inhibice BCRP v játrech a ve střevě během eliminace může vést ke zvýšení systémové expozice alpelisibu. Z toho důvodu se při současném podávání inhibitoru BCRP (např. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol) doporučuje opatrnost a sledování toxicity.

Léčivé přípravky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace alpelisibu

Látky snižující tvorbu kyselin

Současné podání jednotlivé 300 mg dávky alpelisibu s antagonistou H₂ receptoru ranitidinem lehce snížilo biologickou dostupnost alpelisibu a snížilo celkovou expozici alpelisibu. Přítomnost nízkokalorického jídla společně s ranitidinem vedlo k průměrnému snížení AUC_{inf} o 21 % a C_{max} o 36 %. V nepřítomnosti jídla byl účinek ještě výraznější s 30% poklesem AUC_{inf} a 51% poklesem C_{max} v přítomnosti ranitidinu v porovnání se stavem na lačno bez současného podání ranitidinu. Populační farmakokinetická analýza neprokázala významný efekt současného podání látek snižujících tvorbu kyselin, včetně inhibitorů protonové pumpy, antagonistů H₂ receptoru a antacid na farmakokinetiku alpelisibu. Proto lze alpelisib užívat společně s látkami snižujícími tvorbu kyselin, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle (viz bod 4.2).

Induktory CYP3A4

Podání 600 mg rifampinu (silný induktor CYP3A4) jednou denně po dobu 7 dnů, následované současným podáváním jedné 300mg perorální dávky alpelisibu 8. den, vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu o 38 % a AUC o 57 % u zdravých dospělých jedinců (n=25). Souběžné podávání rifampinu 600 mg jednou denně po dobu 15 dnů s alpelisibem 300 mg jednou denně od 8. do 15. dne vedlo ke snížení C_{max} alpelisibu v ustáleném stavu o 59 % a AUC o 74 %.

Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4 vede ke snížení AUC alpelisibu, což může snížit účinnost alpelisibu. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání alpelisibu se silnými induktory CYP3A4 (např. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampin, třezalka tečkovaná) a je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4.

Léčivé přípravky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být změněny alpelisibem

Na základě *in vitro* studií hodnotících metabolickou indukci a inhibici může alpelisib indukovat metabolickou clearance současně podaných léčivých přípravků metabolizovaných CYP2B6, CYP2C9 a CYP3A a může inhibovat metabolickou clearance současně podaných léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 (časově závislá inhibice), pokud je dosaženo dostatečně vysokých koncentrací *in vivo*.

Substráty CYP3A4

Při současném podávání přípravku Piqray se substráty CYP3A4 (např. everolimus, midazolam) není nutná úprava dávky.

Studie lékových interakcí současného podání alpelisibu s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4, potvrdila, že nedochází k žádným významným farmakokinetickým interakcím (nárůst AUC o 11,2 %) mezi alpelisibem a substráty CYP3A4. Nebyla pozorována žádná změna v expozici everolimu v rozmezí dávek alpelisibu od 250 do 300 mg.

Doporučuje se opatrnost, pokud je přípravek Piqray užíván v kombinaci se substráty CYP3A4, které také mají další na čase závislý inhibiční a indukční potenciál na CYP3A4, který ovlivňuje jejich vlastní metabolismus (např. rifampicin, ribociclib, encorafenib).

Substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem

Při absenci klinických údajů o CYP2C9 se doporučuje opatrnost. Hodnocení *in vitro* ukázala, že farmakologická aktivita substrátů CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem jako je warfarin může být snížena indukčními účinky alpelisibu na CYP2C9.

Citlivé substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem

Citlivé substráty CYP2B6 (např. bupropion) nebo substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým oknem mají být v kombinaci s přípravkem Piqray používány s opatrností, jelikož alpelisib může snižovat klinickou účinnost takovýchto léčivých přípravků.

Látky, které jsou substráty transportérů

Na základě hodnocení *in vitro* má alpelisib (a/nebo jeho metabolit BZG791) potenciál inhibovat aktivitu transportérů OAT3 a střevních BCRP a P-gp. Přípravek Piqray má být užíván s opatrností v kombinaci s citlivými substráty těchto transportérů, které vykazují úzký terapeutický index, protože přípravek Piqray může zvýšit systémovou expozici těchto substrátů.

Hormonální antikoncepce

Nebyly provedeny žádné klinické studie hodnotící potenciál lékových interakcí mezi alpelisibem a hormonální antikoncepcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Piqray je indikován u mužů a u postmenopauzálních žen. Těhotné ženy, nebo ženy, které mohou otěhotnět nebo kojít, nemají přípravek užívat (viz bod 4.1).

Ženy v reprodukčním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, že studie na zvířatech a mechanismus účinku ukázaly, že alpelisib může poškodit vyvíjející se plod. Embryofetální vývojové studie na potkanech a králících prokázaly, že perorální podání alpelisibu během organogeneze indukuje emryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3).

Ženy v reprodukčním věku mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu (např. dvoubariérová metoda).

Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom.

Přečtěte si prosím bod 4.6 Souhrnu údajů o přípravku pro fulvestrant.

Těhotenství

Přípravek Piqray není indikován a nesmí ho užívat ženy, které jsou nebo mohou být těhotné (viz bod 4.1).

Údaje o podávání alpelisibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Piqray se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

U žen v reprodukčním věku má být před zahájením léčby přípravkem Piqray proveden těhotenský test.

Kojení

Není známo, zda se alpelisib vylučuje do lidského nebo zvířecího mléka.

Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte, se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Piqray nekojily.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se účinků alpelisibu na fertilitu. Na základě studií toxicity a fertility po opakovaném podání u zvířat může alpelisib poškodit fertilitu mužů a žen v reprodukčním věku (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Piqray má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní, pokud při řízení nebo obsluze strojů pocítí příznaky únavy nebo rozmazané vidění vlivem léčby přípravkem Piqray (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn údajů o bezpečnostním profilu

Bezpečnostní profil je založen na datech od 284 pacientů v rameni s přípravkem Piqray plus fulvestrant, ve dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii fáze III.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (hlášené s frekvencí >20%) v populaci s kombinací mutantních a nemutantních alel byly zvýšená koncentrace glukózy v plazmě (79,2 %), zvýšená hladina sérového kreatininu (67,6 %), průjem (59,5 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (53,2 %), vyrážka (51,8 %), snížený počet lymfocytů (55,3 %), nauzea (46,8 %), zvýšená alaninaminotrasferáza (44,0 %), anemie (44,0 %), únava (43,3 %), zvýšená lipáza (42,6 %), snížená chuť k jídlu (35,9 %), stomatitida (30,3 %), zvracení (28,5 %), snížení hmotnosti (27,8 %), hypokalcemie (27,8 %), snížená hladina glukózy v plazmě (26,8 %) a prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) (22,2 %) a alopecie (20,4 %).

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 (hlášené s frekvencí ≥ 2 %) byly zvýšená koncentrace glukózy v plazmě (39,1 %), vyrážka (19,4 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (12,0 %), snížený počet lymfocytů (9,2 %), průjem (7,0 %), zvýšená lipáza (7,0 %), hypokalemie (6,3 %), únava (5,6 %), snížení hmotnosti (5,3 %), anemie (4,9 %), hypertenze (4,6 %), zvýšená alaninaminotrasferáza (4,2 %), nauzea (2,8 %), zvýšená hladina sérového kreatininu (2,8 %), stomatitida (2,5 %), hypokalcemie (2,1 %) a zánět sliznice (2,1 %).

Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, byly hyperglykemie (6,3 %), vyrážka (4,2 %), průjem (2,8 %) a únava (2,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky ze studií fáze III a z postmarketingového období (uvedené v tabulce 7) jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou uváděny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí podle klesající závažnosti. Dále jsou pro každý nežádoucí účinek přiřazeny korespondující kategorie četností klasifikované dle následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (nelze z dostupných dat určit).

Table 7 Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích fáze III a během postmarketingového období

Nežádoucí účinky	Jakýkoli stupeň (%)		Stupeň 3 nebo 4 (%)
Infekce a infestace			
Infekce močových cest ¹	Velmi časté	29 (10,2)	2 (0,7)*
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anemie	Velmi časté	125 (44,0)	14 (4,9)*
Snížený počet lymfocytů	Velmi časté	157 (55,3)	26 (9,2)
Snížený počet trombocytů	Velmi časté	43 (15,1)	4 (1,4)*
Poruchy imunitního systému			
Hypersensitivita ²	Časté	11 (3,9)	2 (0,7)*
Poruchy metabolismu a výživy			
Zvýšená koncentrace glukózy v plazmě	Velmi časté	225 (79,2)	111 (39,1)
Snížená koncentrace glukózy v plazmě	Velmi časté	76 (26,8)	1 (0,4)
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokalemie	Velmi časté	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypokalcemie	Velmi časté	79 (27,8)	6 (2,1)*
Snížený hořčík	Velmi časté	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehydratace	Časté	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidóza ³	Méně časté	2 (0,7)	2 (0,7)
Hyperglykemický hyperosmolární neketotický syndrom (HHNKS)	Není známo	Není známo	Není známo
Psychiatrické poruchy			
Insomnie	Časté	22 (7,7)	
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	Velmi časté	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeuzie ⁴	Velmi časté	44 (15,5)	1 (0,4)*
Poruchy oka			
Rozmazané vidění	Časté	15 (5,3)	1 (0,4)*
Suché oko	Časté	10 (3,5)	
Cévní poruchy			
Hypertenze	Časté	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymfedém	Časté	16 (5,6)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Pneumonitida ⁵	Časté	5 (1,8)	1 (0,4)*
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	169 (59,5)	20 (7,0)*
Nauzea	Velmi časté	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitida ⁶	Velmi časté	86 (30,3)	7 (2,5)*
Zvracení	Velmi časté	81 (28,5)	2 (0,7)*
Abdominální bolest	Velmi časté	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsie	Velmi časté	33 (11,6)	
Bolest zubů	Časté	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitida	Časté	11 (3,9)	1 (0,4)*
Bolest dásní	Časté	9 (3,2)	
Cheilitida	Časté	8 (2,8)	
Pankreatitida	Méně časté	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolitida [#]	Není známo	Není známo	Není známo

Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka ⁷	Velmi časté	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecie	Velmi časté	58 (20,4)	
Pruritus	Velmi časté	53 (18,7)	2 (0,7)*
Suchá kůže ⁸	Velmi časté	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erytém ⁹	Časté	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitida ¹⁰	Časté	10 (3,5)	2 (0,7)*
Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie	Časté	5 (1,8)	
Multiformní erytém	Časté	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevensův-Johnsonův syndrom	Méně časté	1 (0,4)	1 (0,4)*
Poléková kožní reakce s eozinofilíí a systémovými příznaky (DRESS) #	Není známo	Není známo	Není známo
Angioedém#	Není známo	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Svalové křeče	Časté	22 (7,7)	
Myalgie	Časté	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekróza čelisti	Časté	16 (5,6)	5 (1,8)*
Poruchy ledvin a močových cest			
Akutní poškození ledvin	Časté	16 (5,6)	5 (1,8)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ¹¹	Velmi časté	123 (43,3)	16 (5,6)*
Zánět sliznice	Velmi časté	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferní edém	Velmi časté	47 (16,5)	
Pyrexie	Velmi časté	45 (15,8)	2 (0,7)
Suchá sliznice ¹²	Velmi časté	36 (12,7)	1 (0,4)*
Edém ¹³	Časté	18 (6,3)	
Vyšetření			
Snížení hmotnosti	Velmi časté	79 (27,8)	15 (5,3)*
Zvýšený kreatinin v krvi	Velmi časté	192 (67,6)	8 (2,8)*
Zvýšená gamaglutamyltransferáza	Velmi časté	151 (53,2)	34 (12,0)
Zvýšená alaninaminotransferáza	Velmi časté	125 (44,0)	12 (4,2)*
Zvýšená lipáza	Velmi časté	121 (42,6)	20 (7,0)
Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT)	Velmi časté	63 (22,2)	2 (0,7)
Snížený albumin	Velmi časté	41 (14,4)	1 (0,4)
Zvýšený glykovaný hemoglobin	Časté	8 (2,8)	0
* Nebyly pozorovány nežádoucí účinky stupně 4			
# Nežádoucí účinky hlášeny během postmarketingového období. Jsou odvozeny ze spontánních hlášení, u nichž není vždy možné spolehlivě stanovit frekvenci nebo příčinnou souvislost s expozicí léčivého přípravku.			
1 Infekce močových cest: zahrnuje také jediný případ urosepsy			
2 Hypersensitivita: zahrnuje také alergickou dermatitidu			
3 Ketoacidóza: zahrnuje také diabetickou ketoacidózu (viz bod 4.4)			
4 Dysgeuzie: zahrnuje také ageuzii, hypogeuzii			
5 Pneumonitida: zahrnuje také intersticiální plicní onemocnění			
6 Stomatitida: zahrnuje také aftózní vřed a vředy v ústech			
7 Vyrážka: zahrnuje také makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, papulózní vyrážku, svědicí vyrážku			
8 Suchá kůže: zahrnuje také kožní trhliny, xerózu, xerodermu			
9 Erytém: zahrnuje také generalizovaný erytém			
10 Dermatitis: zahrnuje také akneiformní dermatitidu			
11 Únava: zahrnuje také astenii			
12 Suchá sliznice: zahrnuje také sucho v ústech, vulvovaginální suchost			
13 Edém: zahrnuje také edematózní prosáknutí tváře, edém tváře, edém očních víček			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperglykemie

Hyperglykemie (FPG >160 mg/dl) byla hlášena u 190 (66,9 %) pacientů: glykemie stupně 2 (FPG 160-250 mg/dl) byla hlášena u 16,2 % pacientů, stupně 3 (FPG >250-500 mg/dl) u 33,8 % pacientů a stupně 4 (FPG >500 mg/dl) u 4,6 % pacientů.

Na základě výchozích hodnot FPG a HbA1c bylo 56 % pacientů považováno za prediabetiky (FPG >100-126 mg/dl [5,6 až 6,9 mmol/l] a/nebo HbA1c 5,7-6,4 %) a 4,2 % pacientů bylo považováno za diabetiky (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] a/nebo HbA1c ≥6,5 %). U 74,8 % pacientů, kteří byli před zahájením léčby považováni za prediabetiky, se vyskytla během léčby alpelisibem hyperglykemie (jakéhokoli stupně). U všech pacientů s hyperglykemií stupně ≥2 (FPG ≥160 mg/dl) byl medián času do prvního výskytu 15 dní (rozmezí: 5 až 900 dní) (na základě laboratorních nálezů). Medián trvání hyperglykemie stupně ≥2 byl 10 dní (95% CI: 8 až 13 dní). U pacientů s hyperglykemií stupně ≥2 byl medián doby do zlepšení (alespoň o jeden stupeň od první příhody) 8 dní (95% CI: 8 až 10 dní). U všech pacientů, kteří pokračovali s užíváním fulvestrantu po přerušení léčby přípravkem Piqray, se hladiny FPG vrátily k hodnotám před zahájením léčby (normální hodnoty).

Hyperglykemie byla zvládnuta antidiabetiky, viz bod 4.4.

Vyrážka

Případy vyrážky (zahrnující makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, papulózní vyrážku, svědicí vyrážku, dermatitidu a akneiformní dermatitidu) byly hlášeny u 153 (53,9 %) pacientů. Vyrážka byla ve většině případů mírná nebo středně závažná (stupeň 1 nebo 2) a odpovídala na léčbu, v některých případech byla doprovázena pruritem a suchou kůží. Případy vyrážky stupně 2 se objevily u 13,7 % pacientů a stupně 3 u 20,1 % pacientů s mediánem doby do prvního výskytu vyrážky 12 dní (rozmezí: 2 až 220 dní).

U pacientů, kteří dostávali profylaktickou léčbu vyrážky zahrnující antihistaminika, byla vyrážka hlášena méně často než v celkové populaci; 26,1 % vs 53,9 % pro všechny stupně závažnosti vyrážky, 11,4 % vs 20,1 % pro stupeň 3 a 3,4 % vs 4,2 % pro vyrážku vyžadující ukončení léčby přípravkem Piqray. V souladu s těmito výsledky mohou být antihistaminika podávána profylakticky v době zahájení léčby přípravkem Piqray.

Gastrointestinální toxicita (nauzea, průjem, zvracení)

Byly hlášeny případy průjmu u 59,5 %, nauzey u 46,8 % a zvracení u 28,5 % pacientů (viz tabulka 7).

Byly hlášeny příhody průjmu stupně 2 (19,7 %) a stupně 3 (7,0 %) s mediánem doby do nástupu průjmu stupně ≥2 50 dní (rozmezí: 1 až 954 dní).

Během léčby přípravkem Piqray byly hlášeny závažné případy průjmu s klinickými následky zahrnujícími dehydrataci a akutní selhání ledvin, které byly vhodnou intervencí vyřešeny (viz tabulka 4). Ke zvládnutí nežádoucích účinků byla použita antiemetika (např. ondansetron) u 28/153 (17,6 %) pacientů a antidiaroeika (např. loperamid) u 109/169 (64,5 %) pacientů.

Osteonekróza čelisti (ONJ)

ONJ byla hlášena u 5,6 % pacientů (16/284) v rameni Piqray plus fulvestrant. Celkem 15 pacientů s výskytem ONJ dostávalo bisfosfonáty (např. kyselinu zoledronovou) nebo inhibitory RANK ligandu (např. denosumab) během léčby. Proto u pacientů, kteří dostávají přípravek Piqray společně s bisfosfonáty nebo s inhibitory RANK ligandu, nelze vyloučit zvýšené riziko výskytu ONJ.

Starší pacienti

U pacientů ≥65 let, kteří byli léčeni alpelisibem plus fulvestrantem byl vyšší výskyt hyperglykemie stupně 3 a 4 (45,3 %) v porovnání s pacienty <65 let (33,5 %), u pacientů <75 let byl nižší výskyt hyperglykemie stupně 3 a 4 (36 %) v porovnání s pacienty ≥75 let (55,9 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nežádoucí účinky spojené s předávkováním jsou konzistentní s bezpečnostním profilem přípravku Piqray a zahrnují hyperglykémii, nauzeu, astenii a vyrážku.

Léčba

Ve všech případech předávkování mají být zahájena obecná symptomatická a podpůrná opatření, pokud je to nutné. Pro přípravek Piqray není známo žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01EM03

Mechanismus účinku

Alpelisib je α -specifický inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy třídy I (PI3K α). Mutace se získáním funkce („gain-of-function“) v genu kódujícím katalytickou α -podjednotku PI3K (PIK3CA) vede k aktivaci signalizace PI3K α a AKT, buněčné transformaci a tvorbě nádorů v modelech *in vitro* a *in vivo*.

V buněčných liniích karcinomu prsu, inhiboval alpelisib fosforylaci navazujících („downstream“) cílů PI3K včetně AKT a vykazoval aktivitu v buněčných liniích nesoucích mutaci PIK3CA.

V modelech s xenoimplantáty, včetně modelů karcinomu prsu *in vivo*, inhiboval alpelisib PI3K/AKT signální dráhu a redukoval růst tumoru.

Bylo prokázáno, že inhibice PI3K alpelisibem indukuje v buňkách karcinomu prsu zvýšení transkripce estrogenového receptoru (ER). V modelech s xenoimplantáty odvozenými z ER-pozitivních buněčných linií karcinomu prsu s mutací PIK3CA prokázala kombinace alpelisibu a fulvestrantu zvýšenou protinádorovou aktivitu ve srovnání s monoterapií.

Signální dráha PI3K/AKT je zodpovědná za homeostázu glukózy a hyperglykemie je očekávaný nežádoucí účinek inhibice PI3K.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Piqray byl hodnocen v pivotní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III alpelisibu v kombinaci s fulvestrantem u postmenopauzálních žen a mužů, s HR+, HER2- pokročilým (lokálně rekurentní nebo metastazující) karcinomem prsu, u nichž došlo k progresi nebo relapsu onemocnění při nebo po léčbě inhibitory aromatázy (samotným nebo v kombinaci s CDK4/6 inhibitory).

Celkem 572 pacientů bylo zařazeno do dvou kohort, do jedné kohorty byli zařazeni pacienti s mutací PIK3CA a do druhé kohorty pacienti s karcinomem prsu bez mutace PIK3CA. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě alpelisibem 300 mg plus fulvestrantem nebo placebem plus fulvestrantem. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti metastáz v plicích a/nebo játrech a podle předchozí léčby inhibitory (inhibitory) CDK4/6.

V kohortě s PIK3CA mutací bylo 169 pacientů s jednou nebo více PIK3CA mutacemi (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G> pouze T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R nebo H1047Y) randomizováno k léčbě alpelisibem v kombinaci s fulvestrantem a 172 pacientů k léčbě placebem v kombinaci s fulvestrantem. V této kohortě mělo 170 (49,9 %) pacientů metastázy v játrech/plicích a 20 (5,9 %) pacientů podstoupilo předchozí léčbu inhibitory CDK4/6.

Medián věku pacientů byl 63 let (rozmezí: 25 až 92 let). 44,9 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších a ≤85 let. Mezi pacienty byli běloši (66,3 %), Asiaté (21,7 %) a černoši nebo Afroameričané (1,2 %). Studovaná populace zahrnovala jeden mužský subjekt zapsaný do kohorty s PIK3CA mutací léčený alpelisibem a fulvestrantem. 66,0 % subjektů mělo ECOG výkonnostní stav 0 a 33,4 % subjektů mělo ECOG výkonnostní stav 1.

Celkem 97,7 % pacientů podstoupilo předchozí hormonální terapii. Před zařazením do studie dostávalo jako poslední léčbu 67,7 % pacientů hormonální terapii. Nejčastěji užívanými přípravky hormonální terapie byly letrozol a anastrozol. Poslední hormonální terapie před zařazením do studie byla u 47,8 % subjektů terapeutická (pro pokročilé onemocnění) a u 51,9 % subjektů byla podávána adjuvantní terapie. Celkově bylo onemocnění u 85,6 % pacientů považováno za hormonálně rezistentní; primární hormonální rezistence (rezistence *de novo*) byla pozorována u 13,2 % a sekundární hormonální rezistence (relaps/progrese po iniciální odpovědi) u 72,4 % pacientů.

Obě ramena byla dobře vyvážena z hlediska demografických a výchozích charakteristik onemocnění, ECOG výkonnostního stavu, nádorové zátěže a předchozí protinádorové terapie.

Během randomizované léčebné fáze studie byly alpelisib 300 mg nebo placebo podávány perorálně jednou denně kontinuálně. Fulvestrant 500 mg byl podáván intramuskulárně v cyklu 1 v den 1 a 15 a poté během léčebné fáze v den 1 ve 28denním cyklu (podání±3 dny).

Pacientům nebylo dovoleno přejít z placeba na léčbu alpelisibem v průběhu studie nebo pokud nastala progrese onemocnění.

Primárním cílem studie bylo přežití bez progrese onemocnění (PFS) stanovené pomocí Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), založené na hodnocení zkoušejícím u pacientů s PIK3CA mutací. Klíčovým sekundárním cílem bylo celkové přežití (OS) u pacientů s PIK3CA mutací.

Další sekundární cíle zahrnovaly PFS u pacientů bez PIK3CA mutace a OS u pacientů bez PIK3CA mutace.

Primární analýza účinnosti

Studie splnila svůj primární cíl při konečné analýze PFS (datum ukončení sběru dat 12. června 2018) a prokázala statisticky významné zlepšení PFS dle hodnocení zkoušejícím v kohortě s mutací PIK3CA u pacientů užívajících alpelisib plus fulvestrant v porovnání s pacienty užívajícími placebo plus fulvestrant s odhadovaným 35% snížením rizika progresu onemocnění nebo úmrtí ve prospěch léčby alpelisibem plus fulvestrantem (viz tabulka 8).

Tabulka 8 Primární analýza účinnosti studie C2301 – Shrnutí výsledků účinnosti podle RESIST (FAS, kohorta s PIK3CA mutací). Datum ukončení sběru dat: 12. června 2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Medián doby přežití bez progresu onemocnění (PFS) (měsíce, 95% CI)		
Radiologické hodnocení zkoušejícím [#]		
Kohorta s PIK3CA mutací (n=341)	11,0 (7,5 až 14,5)	5,7 (3,7 až 7,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,65 (0,50 až 0,85)	
p-hodnota ^a	0,00065	
Hodnocení BIRC ^{*#}		
Kohorta s PIK3CA mutací (n=173)	11,1 7,3 až 16,8	3,7 2,1 až 5,6
Poměr rizik (95% CI)	0,48 (0,32 až 0,71)	
p-hodnota	N/A	
CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; N/A = není aplikovatelné		
^a p-hodnota je získána jednostranným stratifikovaným log-rank testem.		
[#] Per RECIST 1.1		
[*] na základě auditu s hodnocením 50 % případů		

V kohortě s PIK3CA mutací ukázala investigátorem vedená analýza hodnocení PFS u podskupin na základě randomizačních stratifikačních faktorů obecně konzistentní účinnost léčby ve prospěch ramene s alpelisibem, bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost plicních/jaterních metastáz.

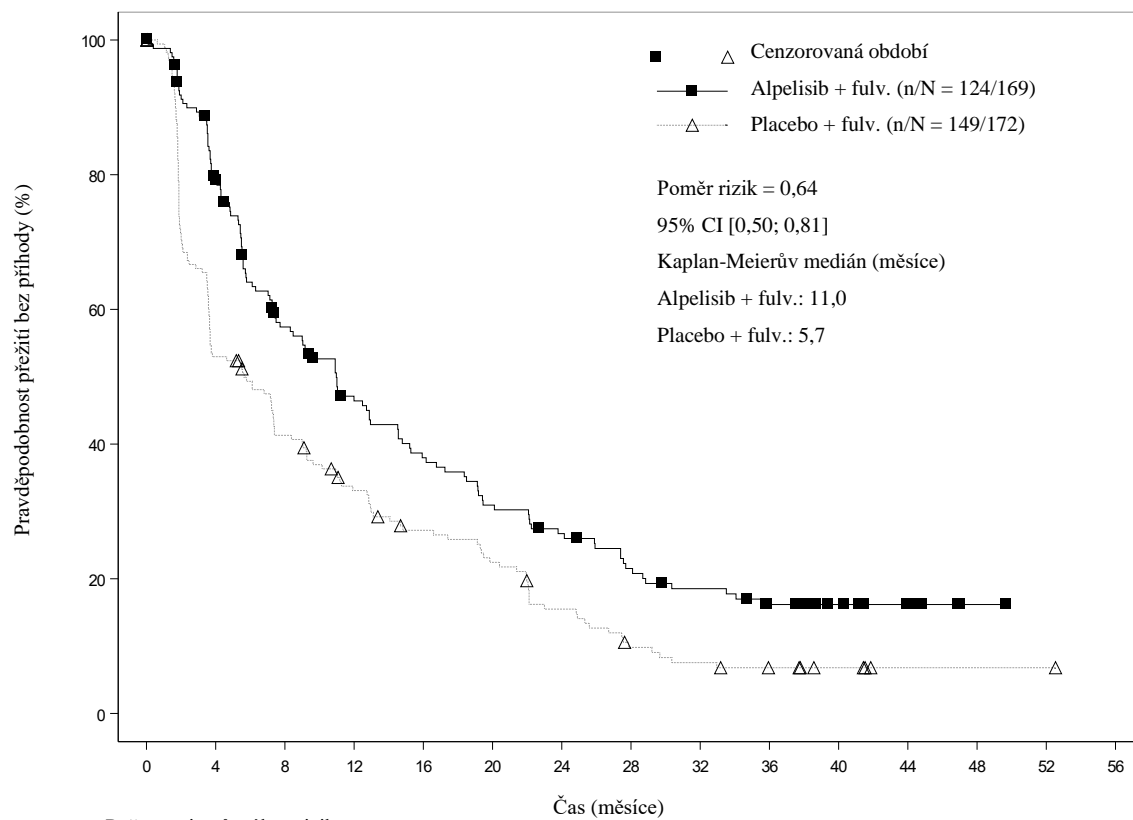
U 20 pacientů s předchozí léčbou CDK4/6 byl poměr rizik (HR) pro PFS 0,48 (95% CI: 0,17, 1,36); medián PFS byl 1,8 měsíce (95% CI: 1,7, 3,6) v rameni placebo plus fulvestrant a 5,5 měsíce (95% CI: 1,6, 16,8) v rameni alpelisib plus fulvestrant.

Na základě údajů v době ukončení sběru dat 12. června 2018 jsou výsledky PFS pro podskupinu pacientů rezistentních na endokrinní léčbu (HR = 0,64; 95% CI: 0,49, 0,85, n=292) a pacientů citlivých na endokrinní léčbu (HR = 0,87; 95% CI: 0,35, 2,17, n=39) ve prospěch rameni alpelisib plus fulvestrant. Počet pacientů citlivých na endokrinní léčbu s mutací PIK3CA byl omezený (n=39) a výsledky mají být interpretovány s opatrností.

Na základě údajů v době ukončení sběru dat 12. června 2018 byla celková míra odpovědi u pacientů s měřitelným onemocněním na začátku studie 35,7 % (95 % CI: 27,4; 44,7) v rameni alpelisib plus fulvestrant a 16,2 % (95 % CI: 10,4; 23,5) v rameni placebo plus fulvestrant.

V době, kdy byla provedena konečná analýza OS (datum ukončení sběru dat 23. dubna 2020), byla provedena popisná následná analýza účinnosti pro data PFS. S mediánem trvání od randomizace do ukončení sběru dat dat přibližně 42 měsíců byly hlášeny výsledky PFS v souladu s výsledky primární analýzy PFS. Došlo k odhadovanému 36% snížení rizika progresu nebo úmrtí ve prospěch léčby alpelisibem s fulvestrantem (HR=0,64; 95% CI: 0,50; 0,81) (obrázek 1).

Obrázek 1 Studie C2301 - Kaplan-Meierův graf PFS na základě hodnocení zkoušejícím (FAS, kohorta s PIK3CA mutací): aktualizace s datem ukončení sběru dat 23. dubna 2020

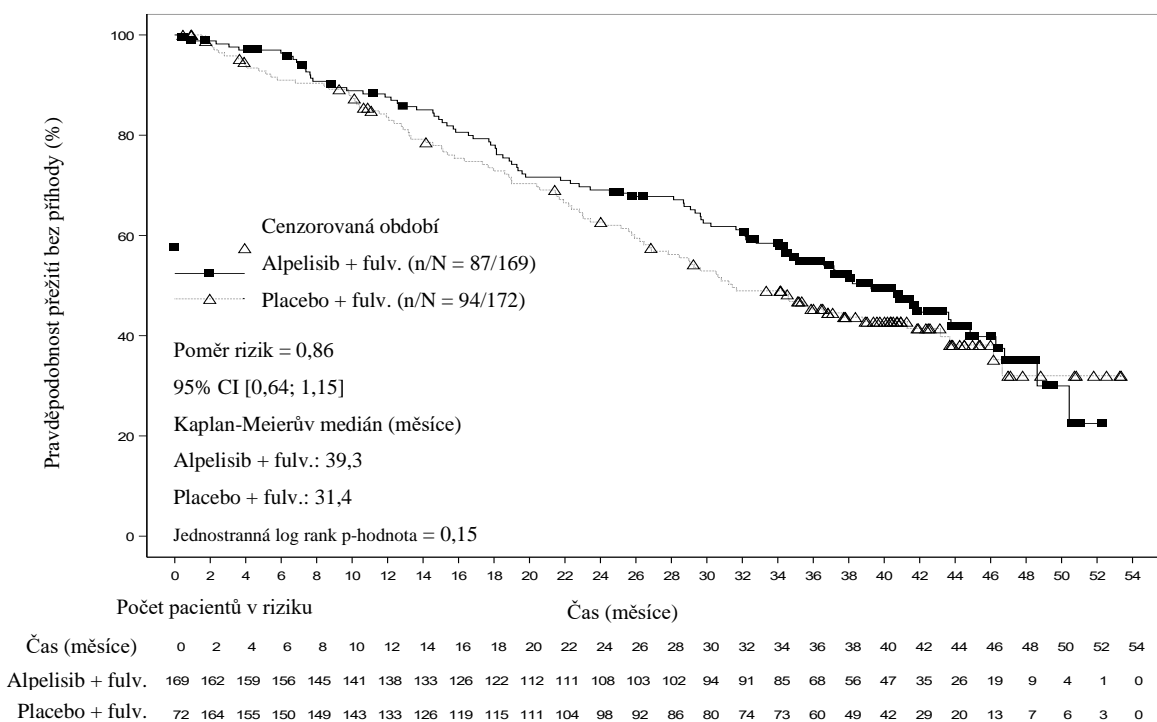


	Počet pacientů stále v riziku														
Čas (měsíce)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Závěrečná analýza celkového přežití

Při konečné analýze OS nesplnila studie svůj klíčový sekundární parametr. K datu ukončení sběru dat 23. dubna 2020 bylo hlášeno celkem 87 (51,5 %) úmrtí v rameni alpelisib plus fulvestrant a 94 (54,7 %) v rameni placebo plus fulvestrant. HR byl 0,86 (95% CI: 0,64; 1,15; p=0,15, jednostranná) a předem specifikovaná hranice účinnosti podle O'Briena Fleminga $p < 0,0161$ nebyla překročena. Medián OS byl 39,3 měsíců (95% CI: 34,1; 44,9) ve skupině alpelisib plus fulvestrant a 31,4 měsíců (95% CI: 26,8; 41,3) ve skupině placebo plus fulvestrant (obrázek 2).

Obrázek 2 Studie C2301 klíčová sekundární analýza – Kaplan-Meierův graf OS (FAS, kohorta s PIK3CA mutací) s ukončením sběru dat 23. dubna 2020



U pacientů s předchozí léčbou CDK4/6i (n=20) byl medián OS v rameni alpelisib plus fulvestrant 29,8 měsíců (95% CI: 6,7; 38,2) ve srovnání s 12,9 měsíci (95% CI: 2,5; 34,6) v rameni placebo plus fulvestrant (HR=0,67; 95% CI: 0,21; 2,18).

Kohorta bez PIK3CA mutace

U pacientů, jejichž nádory neměly mutaci PIK3CA, nebyl pozorován žádný přínos PFS.

Předchozí užívání fulvestrantu ve studii CBYL719X2102

Pacienti, kteří dříve užívali fulvestrant, nebyli do pilotní studie zařazeni. V klinické studii CBYL719X2101 fáze I bylo u 39 jedinců hlášeno předchozí užívání fulvestrantu. Nejlepší celkovou odpovědí na léčbu alpelisib plus fulvestrant u 21 jedinců s přítomností mutace PIK3CA a s měřitelným onemocněním při vstupu do studie byla částečná odpověď u 7 jedinců, stabilní onemocnění u 11 subjektů a progresivní onemocnění u 2 subjektů. Z toho důvodu se vzhledem k omezeným údajům neprokázala účinnost této léčby u pacientů dříve léčených fulvestrantem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Piqray u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika alpelisibu byla sledována u pacientů po perorálním podání dávek v rozmezí 30 až 450 mg denně. Zdraví jedinci dostávali jednotlivé dávky v rozmezí 300 až 400 mg. Farmakokinetika byla srovnatelná u zdravých jedinců i onkologických pacientů.

Absorpce

Po perorálním podání alpelisibu se medián doby dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) pohyboval v rozmezí 2,0 až 4,0 hodin, bez ohledu na dávku, čas nebo dávkové schéma. Na základě absorpčního modelování byla biologická dostupnost odhadnuta jako velmi vysoká (>99 %) při podání po jídle, ale nižší za podmínek na lačno (~ 68,7 % při dávce 300 mg). U většiny pacientů lze očekávat, že ustálené plazmatické hladiny alpelisibu při denním podávání budou dosaženy 3. den po zahájení léčby.

Vliv potravy

Absorpce alpelisibu je ovlivněna jídlem. U zdravých dobrovolníků při podání jednorázové perorální 300 mg dávky alpelisibu došlo při užití po vysokokalorickém jídle (High-Fat High-Calorie - HFHC) (985 kalorií, obsah tuku 58,1 g) ke zvýšení hodnot AUC_{inf} o 73 % a C_{max} o 84 %, a při užití po nízkokalorickém jídle (Low-Fat-Low-Calorie – LFLC) (334 kalorií, obsah tuku 8,7 g) ke zvýšení hodnot AUC_{inf} o 77 % a C_{max} o 145 % ve srovnání s hodnotami na lačno. Nebyl nalezen žádný významný rozdíl pro AUC_{inf} mezi LFLC a HFHC s geometrickým průměrem 0,978 (CI: 0,876; 1,09), což ukazuje, že ani obsah tuku, ani celkový kalorický příjem, nemá významný vliv na absorpci. Potenciální příčinou účinku jídla je zvýšení gastrointestinální rozpustnosti pomocí žluči, vylučované v reakci na příjem potravy. Přípravek Piqray se má proto užívat okamžitě po jídle přibližně ve stejnou dobu každý den.

Distribuce

Alpelisib se váže na proteiny ve středně velké míře s volnou frakcí 10,8 % bez ohledu na koncentraci. Alpelisib byl rovnoměrně rozdělen mezi červené krvinky a plazmu se středním poměrem krve k plazmě *in vivo* 1,03. Protože alpelisib je substrátem lidských efluxních transportérů, neočekává se, že by u lidí došlo k přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Distribuční objem alpelisibu v ustáleném stavu (V_{ss}/F) se odhaduje na 114 litrů (mezisubjektový CV % 46 %).

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že hlavní metabolickou cestou je chemická a enzymatická hydrolýza za vzniku metabolitu BZG791, s následnou hydroxylací pomocí CYP3A4. K hydrolýze alpelisibu dochází systémově jak chemickým rozkladem, tak enzymatickou hydrolýzou všudypřítomně exprimovanými vysokokapacitními enzymy (esterázy, amidázy, cholinesterázy), které nejsou omezeny pouze na játra. Metabolity vznikající v důsledku metabolizace pomocí CYP3A4 a glukuronidy činily ~15 % dávky; BZG791 představoval ~ 40 - 45 % dávky. Zbytek dávky, který byl nalezen jako nezměněný alpelisib v moči a stolici, byl buď vyloučen jako alpelisib, nebo nebyl absorbován.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy při podání po jídle vykazuje alpelisib nízkou clearance 9,2 l/h (CV % 21 %). Biologický poločas byl 8 až 9 hodin v ustáleném stavu při dávce 300 mg jednou denně, nezávisle na dávce a čase.

Ve studii hmotnostní rovnováhy (mass-balance) po perorálním podání, byl alpelisib a jeho metabolity primárně nalezeny ve stolici (81 %) jako alpelisib nebo byl metabolizován jako BZG791. Vylučování močí je nižší (13,5 %), přičemž 2 % tvoří nezměněný alpelisib. Po jednorázové perorální dávce [^{14}C] alpelisibu se 94,5 % celkové podané radioaktivní dávky vyloučilo za 8 dnů.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární s ohledem na dávku a čas při podání po jídle v rozmezí dávek 30 až 450 mg. Po opakovaných dávkách je expozice alpelisibu (AUC) v ustáleném stavu pouze mírně vyšší než po podání jednotlivé dávky s průměrnou kumulací 1,3 až 1,5 při denním podání.

Metabolická interakce

Substráty CYP3A4

Ve studii lékové interakce s everolimem, citlivým substrátem CYP3A4, se AUC zvýšila o 11,2 %. Z výsledků hodnocení je patrné, že se neočekávají žádné klinicky významné změny ve spojitosti se substráty CYP3A4.

Induktory CYP3A4

Ve studii lékové interakce se potvrdilo, že při souběžném podávání alpelisibu a rifampinu, silného induktoru CYP3A4, existuje klinicky významná farmakokinetická interakce mezi alpelisibem a silnými induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Interakce s transportéry

Na základě údajů *in vitro* nelze alpelisibem vyvolanou inhibici renálního aniontového organického transportéru OAT3 (a/nebo jeho metabolitu BZG791) odstranit u pacientů v terapeutické dávce.

Alpelisib vykazoval pouze slabou *in vitro* inhibici vůči všudypřítomně exprimovaným efluxním transportérům (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transportérům pro jaterní vychytávání (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) a transportérům pro vychytávání v ledvinách (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Protože nevázané systémové koncentrace v ustáleném stavu (nebo koncentrace na vstupu do jater) jsou jak při terapeutické tak při maximálně tolerované dávce výrazně nižší než experimentálně stanovené nevázané inhibiční konstanty nebo IC50, nebude se inhibice promítat do klinické významnosti. Vzhledem k vysokým koncentracím alpelisibu ve střevním lumen nelze zcela vyloučit účinek na střevní P-gp a BCRP.

Speciální populace

Vliv věku, hmotnosti, pohlaví a rasy

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že neexistuje žádný klinicky relevantní vliv věku, hmotnosti nebo pohlaví na systémovou expozici alpelisibu, který by vyžadoval úpravu dávky přípravku Piqray.

Pediatriká populace (mladší 18 let)

Farmakokinetika přípravku Piqray u dětí ve věku 0-18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší populace (ve věku 65 let a starší)

Z počtu 284 pacientů, kteří dostávali přípravek Piqray ve studii fáze III (v rameni alpelisib plus fulvestrant), bylo 117 pacientů ≥ 65 let a 34 pacientů mezi 75 a 87 lety. Mezi těmito pacienty a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici přípravku Piqray (viz bod 4.2).

Rasa/Etnicita

Populační farmakokinetická analýza a farmakokinetická analýza ze studie fáze I u japonských pacientů s nádorovým onemocněním neprokázaly žádný klinicky relevantní vliv etnicity na systémovou expozici přípravku Piqray.

Nekompartmentální farmakokinetické parametry po jednorázové a opakované denní dávce přípravku Piqray u japonských pacientů byly velmi podobné těm, které byly pozorovány u bělošské populace.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 117 pacientů s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/($CL_{Cr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ($eGFR 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min}$)/ $1,73 \text{ m}^2$)/($CL_{Cr} 60 \text{ až } < 90 \text{ ml/min}$) a 45 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR 30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), neměla mírná a středně těžká porucha funkce ledvin žádný vliv na expozici alpelisibu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater měla středně těžká a těžká porucha funkce jater zanedbatelný účinek na expozici alpelisibu (viz bod 4.2). Průměrná expozice alpelisibu se zvýšila 1,26krát u pacientů s těžkou (GMR: 1,00 pro C_{max} ; 1,26 pro AUC_{last}/AUC_{inf}) poruchou funkce jater.

Na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 230 pacientů s normální funkcí jater, 41 pacientů s mírnou poruchou funkce jater a žádné pacienty se středně závažnou poruchou funkce jater, podpořené výsledky ze specializované studie poruchy funkce jater, mírná a středně těžká porucha funkce jater nemá žádný vliv na expozici alpelisibu (viz bod 4.2)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání

Většina pozorovaných účinků alpelisibu byla spojena s farmakologickou aktivitou alpelisibu jako p110 α specifického inhibitoru dráhy PI3K, jako je vliv na homeostázu glukózy vedoucí k hyperglykemii a riziko zvýšeného krevního tlaku. Kostní dřev a lymfatická tkáň, pankreas a některé reprodukční orgány u obou pohlaví byly hlavními cílovými orgány pro nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky na kostní dřev a lymfatickou tkáň byly obecně po ukončení léčby reverzibilní. Nežádoucí účinky na pankreas a reprodukční orgány plně neodezněly, ale byla zde tendence k jejich ústupu. V rámci exploratorních studií na potkanech byly zjištěny důkazy o zánětlivých změnách kůže.

Farmakologie kardiovaskulární bezpečnosti

In vitro hodnocená inhibice hERG kanálu ($IC_{50} 9,4 \mu\text{M}$) byla prokázána při koncentracích 13krát vyšších než je tomu při expozici u lidí v doporučené dávce 300 mg/den. U psů nebyl pozorován žádný významný elektrofyzilogický účinek.

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Výsledky standardních studií genotoxicity *in vitro* s alpelisibem byly negativní. Alpelisib nebyl genotoxický ve studii toxicity na potkanech s opakovanou dávkou, kde byla integrována mikronukleová analýza, až do úrovně expozice přibližně dvakrát vyšší než je odhadovaná expozice (AUC) u dospělých lidí léčených doporučenou dávkou 300 mg.

Reprodukční toxicita

Embryofetální vývojové studie u potkanů a králíků prokázaly, že perorální podání alpelisibu během organogeneze vyvolává embryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu. U potkanů a králíků byla po prenatální expozici alpelisibu pozorována zvýšená incidence pre a postimplantačních ztrát, snížená hmotnost plodu a zvýšená incidence fetálních abnormalit (zvětšená mozková komora, snížená osifikace kostí a kostní malformace) při expozici nižší než je u člověka při nejvyšší doporučené dávce 300 mg, indikující potenciální klinický význam.

Ve studiích toxicity po opakované dávce byly pozorovány nežádoucí účinky na reprodukční orgány, jako jsou vaginální nebo děložní atrofie a nepravidelnost estrálního cyklu u potkanů, snížená hmotnost prostaty a varlat u potkanů a psů a atrofie prostaty u psů při klinicky relevantních dávkách na základě AUC.

Ve studiích fertility provedených u samců a samic potkanů byly pozorovány podobné účinky na fertilitu. U samic byly pozorovány zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty, které vedly ke snížení počtu implantačních míst a živých embryí, při hodnotě expozice (AUC) odpovídající přibližně dvojnásobku doporučené dávky pro člověka, která je 300 mg. U mužů nebyla fertilita a reprodukční schopnost, včetně počtu spermií a parametrů motility, ovlivněna při hladinách expozice rovnající se přibližně dvojnásobku odhadované expozice (AUC) u člověka při doporučené dávce 300 mg. Nicméně při hladinách expozice (AUC) odpovídajících nebo nižších než je doporučená dávka pro člověka 300 mg se hmotnosti přídatných pohlavních žláz (semenné vajíčky, prostata) snížily a mikroskopicky korelovaly s atrofií a/nebo sníženou sekrecí prostaty a semenných vajíčků.

Fototoxicita

Test fototoxicity *in vitro* na buněčné linii myšších fibroblastů Balb/c 3T3 neidentifikoval významný fototoxický potenciál alpelisibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Hypromelóza
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelóza
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al (polyvinylchlorid/polychlorotrifluoroetylen/hliník) blistr uzavřený do blistrové karty obsahující 14 potahovaných tablet.

Piqray 50 mg a 200 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet (14x 50mg tablety a 14x 200mg tablety) nebo 56 potahovaných tablet (28x 50mg tablety a 28x 200mg tablety).
Vícečetné balení obsahuje 168 potahovaných tablet (3x 56, jedno balení obsahuje 28 tablet 50mg a 28 tablet 200mg).

Piqray 150 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 nebo 56 potahovaných tablet.
Vícečetné balení obsahuje 168 (3x 56) potahovaných tablet.

Piqray 200 mg potahované tablety

Balení obsahuje 14 nebo 28 potahovaných tablet.
Vícečetné balení obsahuje 84 (3x 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Piqray na trh se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli jiných aspektů těchto materiálů, s příslušnou národní regulační agenturou. Edukační materiály mají zajistit zvýšení povědomí a tím poskytnout informace týkající se známek a symptomů závažné hyperglykémie, včetně ketoacidózy, a o tom, jak je léčit.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Piqray uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že mohou přípravek Piqray předepisovat, přístup k edukačním materiálům pro lékaře, nebo aby jim byly tyto materiály poskytnuty.

Edukační materiály pro lékaře mají obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující klíčová sdělení:

U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny případy závažné hyperglykémie, v některých případech spojené s hyperglykemickým hyperosmolárním neketotickým syndromem (HHNKS) nebo ketoacidózou. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny některé případy diabetické ketoacidózy s fatálními následky.

- **Před zahájením léčby**

- Užívání přípravku Piqray je spojeno se zvýšeným rizikem hyperglykémie.
- U rizikových pacientů (diabetici, prediabetici, pacienti s FPG >250 mg/dl, BMI \geq 30 nebo ve věku \geq 75 let) je nutná konzultace se zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi s léčbou hyperglykémie.
- Užívání alpelisibu může mít vliv na léky k léčbě diabetu prostřednictvím interakce s perorálními antidiabetiky, která jsou metabolizována prostřednictvím CYP2C9 a CYP2C8 (např. repaglinid, rosiglitazon, glipizid či tolbutamid).
- Před zahájením užívání alpelisibu proveďte test na FPG a HbA1c a optimálně upravte pacientovu hladinu glukózy v krvi.
- Konzultujte s pacientem možné riziko hyperglykémie a s tím související jeho přístup ke zdravému životnímu stylu, známky a příznaky hyperglykémie (např. nadměrná žízeň, častější močení než je obvyklé nebo větší objem moči než je obvyklé, zvýšená chuť k jídlu s úbytkem hmotnosti; potíže s dýcháním, bolest hlavy, nevolnost, zvracení) a důležitost ihned se obrátit na zdravotnického pracovníka, pokud se dané příznaky objeví.

- **Během léčby**

- Postupujte podle plánu pro sledování hladin glukózy v krvi na lačno, jak je uvedeno v informacích o přípravku Piqray. Berte prosím na vědomí, že pro pacienty s rizikovými faktory a pacienty bez těchto rizikových faktorů existují odlišné plány.
- V případě hyperglykémie následujte tabulku pro úpravu dávky a postup pro zvládnutí hyperglykémie, jak je uvedeno v informacích o přípravku Piqray.
- Při zahájení antidiabetické léčby je třeba brát v úvahu možné interakce léků s léky k léčbě diabetu.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 150MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 150 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 tablet

Zásoba na 14 dní při denní dávce 300 mg.

56 tablet

Zásoba na 28 dní při denní dávce 300 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/001	28 potahovaných tablet po 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 potahovaných tablet po 150 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 150MG TABLETY (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 150 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 168 (3x 56) tablet
3x zásoba na 28 dní při denní dávce 300 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) potahovaných tablet po 150 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ OBAL OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 150MG TABLETY
(BEZ BLUE BOXU)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 150 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

56 tablet
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 300 mg**.
Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) potahovaných tablet po 150 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 150MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 150 mg tablety
alpelisibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte obě tablety v barevném pořadí okamžitě po jídle.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 200MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet

Zásoba na 14 dní při denní dávce 200 mg.

28 tablet

Zásoba na 28 dní při denní dávce 200 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/007	14 potahovaných tablet po 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 potahovaných tablet po 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 200MG TABLETY (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 84 (3x 28) tablet
3x zásoba na 28 dní při denní dávce 200 mg.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) potahovaných tablet po 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Piqray 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ OBAL BALENÍ MULTIPACKU OBSAHUJÍCÍHO 200MG TABLETY (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 tablet
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 200 mg**.
Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) potahovaných tablet po 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 200MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 200 mg tablety
alpelisibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte obě tablety v barevném pořadí okamžitě po jídle.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO POUZE 50MG A 200MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 50 mg potahované tablety
Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 50 mg nebo 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

14 tablet po 50 mg
14 tablet po 200 mg
Zásoba na 14 dní při **denní dávce 250 mg.**
28 tablet po 50 mg
28 tablet po 200 mg
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 250 mg.**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/004	14 potahovaných tablet po 50 mg + 14 potahovaných tablet po 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 potahovaných tablet po 50 mg + 28 potahovaných tablet po 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ OBAL OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG A 200MG
TABLETY (S BLUE BOXEM)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 50 mg potahované tablety
Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 50 mg nebo 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení:

84 (3x 28) tablet po 50 mg

84 (3x 28) tablet po 200 mg

3x zásoba na 28 dní při **denní dávce 250 mg**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/006 84 (3x 28) potahovaných tablet po 50 mg + 84 (3x 28) potahovaných tablet po 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ OBAL OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG A 200MG
TABLETY (BEZ BLUE BOXU)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 50 mg potahované tablety
Piqray 200 mg potahované tablety
alpelisibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje alpelisibum 50 mg nebo 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 tablet po 50 mg
28 tablet po 200 mg
Zásoba na 28 dní při **denní dávce 250 mg**.
Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1455/006

84 potahovaných tablet po 50 mg + 84 potahovaných tablet po 200 mg (3x 28 + 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTROVÁ KARTA BALENÍ OBSAHUJÍCÍHO 50MG A 200MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piqray 50 mg tablety
Piqray 200 mg tablety
alpelisibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

V určený den užíjte obě tablety v barevném pořadí okamžitě po jídle.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Piqray 50 mg potahované tablety Piqray 150 mg potahované tablety Piqray 200 mg potahované tablety alpelisibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Piqray a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Piqray užívat
3. Jak se přípravek Piqray užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Piqray uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Piqray a k čemu se používá

Co je přípravek Piqray

Přípravek Piqray obsahuje léčivou látku alpelisib, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K).

K čemu se přípravek Piqray používá

Přípravek Piqray se používá k léčbě postmenopauzálních žen a k léčbě mužů s určitým typem rakoviny prsu nazývaným pokročilý karcinom prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2). Přípravek Piqray se užívá v kombinaci s fulvestrantem, hormonální protinádorovou léčbou, u pacientů s rakovinou, která nereagovala na jiné hormonální léčby, a kteří mají určité změny (mutace) v genu zvaném PIK3CA.

Lékař odebere vzorek Vaší krve a/nebo nádorové tkáně, který bude testován na tyto PIK3CA mutace. Pokud je výsledek pozitivní, Vaše nádorové onemocnění pravděpodobně bude reagovat na léčbu přípravkem Piqray.

Jak přípravek Piqray účinkuje

Přípravek Piqray blokuje účinky enzymů nazývaných fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Tyto enzymy pomáhají nádorovým buňkám, aby rostly a množily se. Blokováním jejich aktivity může přípravek Piqray omezit růst a šíření nádorových buněk a pomoci zničit již vzniklé nádorové buňky.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Piqray účinkuje nebo proč byl tento přípravek předepsán právě Vám, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Piqray užívat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře, protože se mohou lišit od obecných informací v této příbalové informaci. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Neužívejte přípravek Piqray:

- jestliže jste alergický na alpelisib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Piqray se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se Vás týká některá z následně uvedených možností, sdělte to před užitím přípravku Piqray svému lékaři nebo lékárníkovi:

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) vysoké hladiny cukru v krvi (nebo známky zvýšené hladiny cukru v krvi, jako je nadměrná žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, větší množství moči než obvykle, únava, nevolnost, zvýšená chuť k jídlu při současném hubnutí).
- jestliže jste někdy měl(a) Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), multifornní erytém (EM), reakci se zvýšeným počtem určitého typu bílých krvinek (eosinofilie) a celkovými příznaky (DRESS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN; možné příznaky zahrnují zarudlou kůži, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže s nebo bez horečky, vyrážka).
- jestliže máte závažné onemocnění kostí, které postihuje čelist (osteonekróza čelisti, ONJ).

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Piqray projeví tyto příznaky, okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- Vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, závrať, motání hlavy, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otoky tváře nebo krku, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže (možné známky závažných alergických reakcí).
- Nové nebo měnící se problémy s dýcháním zahrnující obtížné nebo bolestivé dýchání, kašel, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže, škytavku (možné známky neinfekčního zánětlivého postižení plic (pneumonitidy) nebo zápal plic).
- Zvýšená žízeň a sucho v ústech, močení častější než obvykle, únava, zvýšená chuť k jídlu při současném hubnutí zmatenost, pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, ovocný zápach dechu, potíže s dýcháním a suchá nebo zarudlá kůže, což mohou být známky zvýšené hladiny cukru v krvi (hyperglykemie) a s tím spojených komplikací.
- Vyrážka, zarudnutí kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, někdy spojené s horečkou (možné známky jednoho z následujících kožních problémů: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), multifornní erytém (EM), reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)).
- Nové nebo zhoršující se příznaky spojené s ústy (jako je uvolňování zubů, bolest nebo otok, nehojící se afty nebo hnisavé projevy).
- Těžký průjem nebo silná bolest břicha nebo stolice s hlenem nebo krví, což mohou být známky zánětu střeva (kolitida).

Lékař bude možná muset léčit tyto příznaky, a proto dočasně přerušit léčbu, snížit dávku nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Piqray.

Krevní testy před a během léčby přípravkem Piqray

Lékař provede krevní testy před a pravidelně během léčby přípravkem Piqray, aby u Vás sledoval hladiny cukru v krvi. Na základě těchto výsledků přijme veškerá nezbytná opatření, jako je např. předepsání léku ke snížení hladiny cukru v krvi. Pokud to bude nezbytné, může lékař rozhodnout dočasně přerušit léčbu přípravkem Piqray nebo snížit dávku přípravku Piqray, aby se snížily hladiny cukru v krvi. Lékař může také rozhodnout o trvalém ukončení léčby přípravkem Piqray.

Ujistěte se, že jsou Vám pravidelně testovány hladiny cukru v krvi, před zahájením léčby, během léčby a po ukončení léčby přípravkem Piqray.

- Lékař Vám přesně řekne kdy, a kde je třeba provádět krevní testy. Zahájit léčbu přípravkem Piqray je možné pouze tehdy, pokud testy prokáží správné hladiny cukru v krvi. Je tomu tak proto, že přípravek Piqray může zvýšit hladiny cukru v krvi (hyperglykemie), což může být závažné a může vyžadovat léčbu. Pouze pravidelné krevní testy na lačno mohou odhalit vznikající hyperglykemii.
- Váš lékař Vás o krevních testech bude přesně informovat. Testy budou potřebné častěji v prvních 4 týdnech léčby a zejména v prvních 2 týdnech léčby přípravkem Piqray. Poté bude třeba testy provádět alespoň jednou měsíčně, v závislosti na hladinách cukru v krvi.

Děti a dospívající

Tento lék není určen pro děti a dospívající mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Piqray

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To zahrnuje především:

- eltrombopag, přípravek užívaný k léčbě nízkého počtu krevních destiček
- přípravky užívané k léčbě rakoviny prsu, jako je lapatinib, everolimus nebo ribociklib
- pantoprazol, přípravek užívaný k léčbě pálení žáhy a ke snížení množství kyseliny vytvářené v žaludku
- midazolam, přípravek užívaný k uklidnění a při poruchách spánku
- rifampicin, přípravek k léčbě tuberkulózy a dalších závažných infekcí
- encorafenib, přípravek užívaný k léčbě určitého druhu nádorového onemocnění kůže
- warfarin, přípravek užívaný ke snížení srážlivosti krve

Porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem pokud si nejste jistý(á), zda je Váš lék jedním z výše uvedených přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Piqray nesmí užívat těhotné ženy ani ženy, které mohou otěhotnět nebo které kojí. Přípravek Piqray může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během léčby a ještě nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Piqray nemají ženy kojít. Lékař s Vámi projedná možná rizika užívání přípravku Piqray během těhotenství nebo kojení.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, vyloučí lékař před zahájením léčby přípravkem Piqray těhotenství. To může zahrnovat provedení těhotenského testu.

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby přípravkem Piqray používat účinnou metodu antikoncepce. Porad'te se svým lékařem, jaká metoda antikoncepce pro Vás bude vhodná. Pokud si myslíte, že můžete být těhotná po zahájení léčby přípravkem Piqray, okamžitě to oznamte svému lékaři.

Pokud jste muž a Vaše partnerka může otěhotnět, máte během léčby a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat během sexuálního styku kondom. Pokud si Vaše partnerka myslí, že otěhotněla během Vaší léčby přípravkem Piqray, okamžitě informujte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Léčba přípravkem Piqray může způsobovat únavu. Během léčby přípravkem Piqray buďte při řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů opatrní.

Přípravek Piqray obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Piqray užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Jak užívat přípravek Piqray

Obvyklá zahajovací dávka přípravku Piqray je 300 mg jednou denně. Lékař rozhodne jaká dávka je pro Vás vhodná.

V závislosti na předepsané dávce budete užívat následující počet tablet:

- dávka 300 mg: dvě 150mg tablety
- dávka 250 mg: jedna 200mg tableta a jedna 50mg tableta
- dávka 200 mg: jedna 200mg tableta

Pokud po užití tablety přípravku Piqray zvracíte, neberte si další tabletu až do doby další plánované dávky.

Lékař Vám určí jakou dávku přípravku fulvestrant budete užívat a kdy ji budete užívat.

V závislosti na tom, jak Vaše tělo reaguje na léčbu přípravkem Piqray, může lékař upravit dávku přípravku Piqray. Je velmi důležité řídit se pokyny svého lékaře. Pokud máte určité nežádoucí účinky, může lékař snížit dávku, přerušit na určitou dobu léčbu nebo ukončit léčbu přípravkem Piqray.

Kdy užívat přípravek Piqray

Tablety přípravku Piqray se dodávají v baleních obsahující blistrové karty. Každá blistrová karta zobrazuje tablety, které se mají užít každý den v týdnu. Postupujte dle pokynů na blistrové kartě.

Přípravek Piqray užívejte jednou denně, ihned po jídle. Užívání přípravku Piqray každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte svůj lék užívat.

Jak užívat přípravek Piqray

Tablety přípravku Piqray se mají polykat vcelku, nemají se kousat, drtit nebo pūlit. Nemají se užívat tablety rozlomené, popraskané nebo jiným způsobem poškozené, protože není jistota užití celé dávky.

Jak dlouho užívat přípravek Piqray

Užívejte přípravek Piqray tak dlouho, jak Vám doporučí lékař.

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce nebo roky. Lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby ověřil, zda má léčba požadovaný účinek.

Pokud máte dotazy jak dlouho užívat přípravek Piqray, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a)více přípravku Piqray, než jste měl(a)

Pacienti, kteří užili více tablet přípravku Piqray, než měli, mají nejčastěji nežádoucí účinky, jako jsou vysoké hladiny cukru v krvi, pocit na zvracení, únava a vyrážka. Jestliže jste omylem užil(a) větší množství tablet nebo pokud někdo jiný nedopatřením užil Váš lék, ihned kontaktujte svého lékaře nebo nemocnici. Může být nutná lékařská péče.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Piqray

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Piqray, můžete ji stále užít ihned po jídle do 9 hodin od původního času. Pokud si vzpomenete po více než 9 hodinách, dávku pro tento den vynechejte. Následující den užijte dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Piqray

Ukončení léčby přípravkem Piqray může způsobit, že se Váš zdravotní stav zhorší. Nepřestávejte užívat přípravek Piqray, dokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli závažný nežádoucí účinek, **přestaňte tento přípravek užívat a neprodleně informujte svého lékaře.**

Velmi časté: *mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů*

- Silný pocit žízně, častější močení než obvykle nebo větší množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu při současném hubnutí (možné příznaky zvýšené hladiny cukru v krvi, také nazývané hyperglykemie)
- Horečka, kašel, rýma, zvětšené lymfatické uzliny, bolestivé klouby, vyrážka, noční pocení, hubnutí, (možné známky nízké hladiny lymfocytů (typ bílých krvinek))

Časté: *mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů*

- Vyrážka, svědění, kopřivka, dušnost, potíže s dýcháním, sípání, kašel, motání hlavy, závrať, změny vědomí, nízký krevní tlak, zarudnutí kůže, otok tváře a/nebo hrdla, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže (možné známky závažných alergických reakcí)
- Problémy s dýcháním zahrnující obtížné nebo bolestivé dýchání, kašel, rychlé dýchání, modré zabarvení rtů, jazyka nebo kůže, škytavka (možné příznaky pneumonitidy)
- Méně časté močení než obvykle nebo menší množství moči než obvykle, otoky nohou, kotníků a v okolí očí, únava, zmatenost, nevolnost, záchvaty, bolest na hrudi (možné příznaky akutního selhání ledvin)
- Bolest, otok nebo necitlivost čelisti, pocit tlaku v čelisti nebo uvolnění zubu (možné příznaky osteonekrózy čelisti)
- Vyrážka, zarudnutí kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže (možné příznaky závažného stavu kůže nazývaného multifonní erytém)

Méně časté: *mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů*

- Potíže s dýcháním, bolest hlavy, pocit na zvracení (nevolnost), zvracení (možné příznaky stavu, nazývaného ketoacidóza, charakterizovaného vysokou hladinou kyselin v krvi)
- Silná bolest v horní části břicha (možné příznaky zánětu slinivky (*pankreatitida*))
- Vyrážka, zarudlá kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, horečka (možné příznaky závažného postižení kůže nazývaného Stevensův-Johnsonův syndrom)

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- Průjem, častější stolice než obvykle, krev ve stolici nebo tmavší stolice, bolest nebo citlivost v oblasti břicha (možné známky kolitidy, zánětu střev)
- Zmatenost, sucho v ústech, suchá nebo zarudlá kůže, pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, únava, časté močení, žízeň (možné známky hyperglykemického hyperosmolárního neketotického syndromu (HHNKS))
- Otok obličejů nebo hrdla a potíže s dýcháním (možné známky angioedému, což je typ těžké alergické reakce)
- Vyrážka, horečka (možné příznaky reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS))

Další možné nežádoucí účinky

Mezi další nežádoucí účinky patří následující níže uvedené. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté:

- Bolestivé a časté močení (možné příznaky zánětu močových cest)
- Únava, bledá kůže (možné příznaky anemie, stavu charakterizovaného nízkou hladinou červených krevních buněk)
- Samovolné krvácení nebo tvorba modřin (známky nízkého počtu krevních destiček (*trombocytů*) v krvi)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Porucha chuti (*dysgeuzie*)
- Průjem
- Pocit na zvracení (nevolnost)
- Zvracení
- Boláky nebo vředy v ústech, spojené se zánětem dásní (*stomatitida*)
- Bolest břicha
- Žaludeční nevolnost, špatné trávení (*dyspepsie*)
- Vyrážka
- Vypadávání nebo řidnutí vlasů (*alopecie*)
- Svědění (*pruritus*)
- Suchá kůže
- Únava
- Bolest, zarudnutí a otok dýchací nebo trávicí trubice nebo sliznice genitálu (zánět sliznice)
- Otok rukou, kotníků nebo chodidel (periferní edém)
- Horečka (*pyrexie*)
- Suchá sliznice
- Snížení tělesné hmotnosti
- Snížená hladina vápníku v krvi, která může vést ke vzniků křečí (*hypokalcemie*)
- Snížená hladina draslíku v krvi spojená se svalovou slabostí, svalovými křečemi a/nebo poruchou srdečního rytmu (*hypokalemie*)

Časté:

- Dehydratace
- Problémy s usínáním (*insomnie*)
- Suché oči
- Rozmazané vidění
- Bolest hlavy, závrať (možné příznaky vysokého krevního tlaku)
- Otok částí nebo celé dolní nebo horní končetiny (včetně prstů), pocit těžkosti, nemožnosti pohybu, diskomfort, ztuhnutí kůže a opakující se infekce (možné příznaky lymfatického otoku (*lymfedém*))
- Bolest zubů
- Krvácející, citlivé nebo oteklé dásně (známky zánětu dásní)
- Popraskané rty (*cheilitida*)
- Bolest dásní
- Červené zbarvení kůže (erytém)
- Zánět kůže s vyrážkou (*dermatitida*)
- Zarudnutí a/nebo otok a případně loupání kůže na dlaních a chodidlech, které může být spojené s brněním a pálením (známky syndromu ruka-noha)
- Svalové křeče
- Bolest svalů (*myalgie*)
- Celkový otok (*edém*)

Během léčby přípravkem Piqray mohou být změněné výsledky některých krevních testů:

Velmi časté:

- Vysoké hladiny následujících enzymů v krvi: gamaglutamyltransferáza, alaninaminotransferáza, lipáza
- Vysoká hladina cukru v krvi
- Vysoká hladina kreatininu a/nebo vápníku v krvi
- Nízká hladina bílých krvinek, krevních destiček, cukru, hemoglobinu a/nebo bílkoviny v krvi
- Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (prodloužená srážlivost krve)

Časté:

- Vysoká hladina glykovaného hemoglobinu v krvi (ukazatel hladiny cukru v krvi za posledních 8 až 12 týdnů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Přípravek uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistrové kartě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známků manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Piqray obsahuje

- Léčivou látkou je alpelisibum.
- Jedna potahovaná tableta Piqray 50 mg obsahuje alpelisibum 50 mg.
- Jedna potahovaná tableta Piqray 150 mg obsahuje alpelisibum 150 mg.
- Jedna potahovaná tableta Piqray 200 mg obsahuje alpelisibum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, mannitol, sodná sůl karboxymethylškrobu, hypromelóza, magnesium-stearát.
 - Potah tablety: hypromelóza, červený a černý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastek.

Jak přípravek Piqray vypadá a co obsahuje toto balení

Piqray 50 mg potahované tablety jsou světle růžové, kulaté tablety, s vyraženým „L7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližný průměr: 7,2 mm.

Piqray 150 mg potahované tablety jsou světle červené, oválné tablety, s vyraženým „UL7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 14,2 mm (délka); 5,7 mm (šířka).

Piqray 200 mg potahované tablety jsou světle červené, oválné tablety, s vyraženým „YL7“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně. Přibližná velikost: 16,2 mm (délka); 5,7 mm (šířka).

Přípravek Piqray je dodáván ve formě potahovaných tablet v blistrech. Přípravek Piqray je dostupný v následujících baleních:

- Balení obsahující 50mg a 200mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 250 mg):
 - Balení obsahující 14 denní zásobu: 28 potahovaných tablet (14x 50mg tablety a 14x 200mg tablety).
 - Balení obsahující 28 denní zásobu: 56 potahovaných tablet (28x 50mg tablety a 28 200mg tablety).
 - Vícečetné balení 168 potahovaných tablet (3x 56, každé obsahující 28x 50mg tablety a 28x 200mg tablety).
- Balení obsahující 150mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 300 mg):
 - Balení obsahující 14 denní zásobu: 28 potahovaných tablet.
 - Balení obsahující 28 denní zásobu: 56 potahovaných tablet.
 - Vícečetné balení 168 potahovaných tablet (3x 56) potahovaných tablet.
- Balení obsahující 200mg potahované tablety (pro pacienty s denní dávkou 200 mg):
 - Balení obsahující 14 denní zásobu: 14 potahovaných tablet.
 - Balení obsahující 28 denní zásobu: 28 potahovaných tablet.
 - Vícečetné balení 84 potahovaných tablet (3x 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>