

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 150 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Piqray 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Piqray 50 mg filmom obložene tablete

Svijetloružičasta, okrugla, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „L7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približan promjer: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Blijedocrvena, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „UL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 14,2 mm (duljina); 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Svijetlocrvena, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „YL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 16,2 mm (duljina); 6,5 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Piqray je indiciran u kombinaciji s fulvestrantom za liječenje postmenopauzalnih žena, i muškaraca, s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2) s PIK3CA mutacijom nakon progresije bolesti do koje je došlo na endokrinoj terapiji koja se primjenjivala kao monoterapija (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Piqray mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Bolesnici s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim rakom dojke odabiru se na temelju prisutnosti PIK3CA mutacije u uzorcima tumora ili plazme, koristeći validirani test. Ako se ne otkrije mutacija u uzorku plazme, potrebno je testirati tumorsko tkivo ako je dostupno.

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg (dvije filmom obložene tablete od po 150 mg) alpelisiba jedanput na dan kontinuirano. Najviša preporučena dnevna doza lijeka Piqray je 300 mg.

Ako se propusti doza, može se uzeti odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan potrebno je preskočiti. Sljedećeg dana dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ako bolesnik povratu nakon uzimanja doze, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana te treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Piqray se primjenjuje uz fulvestrant. Preporučena doza fulvestranta je 500 mg primijenjenih intramuskularno 1., 15. i 29. dana, a nakon toga jednom mjesečno. Vidjeti cjelovite informacije o lijeku za fulvestrant.

Liječenje je potrebno nastaviti dokle god se uočava klinička korist ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost. Moguće je da će biti potrebne prilagodbe doze radi poboljšanja podnošljivosti.

Prilagodbe doze

Radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih nuspojava možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, smanjiti dozu i/ili obustaviti primjenu lijeka Piqray. Ako je potrebno smanjenje doze, smjernice za smanjenje doze zbog nuspojava navedene su u Tablici 1. Preporučuju se najviše dva smanjenja doze, nakon čega u bolesnika treba trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray. Smanjenje doze mora se temeljiti na najgoroj prethodnoj toksičnosti.

Tablica 1 Smjernice za preporučeno smanjenje doze zbog nuspojava¹

Razina doze lijeka Piqray	Doza i raspored	Broj i jačina tableta
Početna doza	300 mg/dan kontinuirano	2 tablete od 150 mg
Prvo smanjenje doze	250 mg/dan kontinuirano	1 tableta od 200 mg i 1 tableta od 50 mg
Drugo smanjenje doze	200 mg/dan kontinuirano	1 tableta od 200 mg

¹ Kod pankreatitisa dopušteno je samo jedno smanjenje doze.

U Tablicama 2 – 5 naveden je sažetak preporuka za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili obustavu primjene lijeka Piqray radi zbrinjavanja specifičnih nuspojava. U planu zbrinjavanja za svakog bolesnika liječnik koji provodi liječenje treba se voditi kliničkom prosudbom, što uključuje i potvrdu laboratorijskih vrijednosti ako se to smatra potrebnim, na temelju procjene koristi/rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Hiperglikemija

Uvijek je potrebno razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije, a ono se i preporučuje za preddijabetičke bolesnike ili one kojima je vrijednost glukoze natašte (engl. *fasting glucose*) > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (BMI) ≥ 30 ili su u dobi ≥ 75 godina.

Za bolesnike s dijabetesom uvijek je potrebno posavjetovati se s dijabetologom ili zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.

Tablica 2 Prilagodba doze i zbrinjavanje hiperglikemije

Vrijednosti glukoze natašte ¹	Preporuka
Prilagodba doze i zbrinjavanje moraju se temeljiti samo na vrijednostima glukoze natašte (plazma/krv).	
> GGN – 160 mg/dl ili > GGN – 8,9 mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati liječenje peroralnim antidijabetikom ² .
> 160 – 250 mg/dl ili > 8,9 – 13,9 mmol/l	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² . Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju ^{2,3} , smanjiti dozu lijeka Piqray za 1 razinu doze i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte.
> 250 – 500 mg/dl ili > 13,9 – 27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² i razmotriti dodatne antidijabetike kao što je inzulin ³ na 1 – 2 dana dok se hiperglikemija ne povuče, prema kliničkoj indikaciji. Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti prikladnu terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti). Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Piqray u sljedećoj nižoj dozi. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije ^{2,3} , trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.
> 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetičku terapiju ^{2,3} (primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju [npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti]), ponovo provjeriti u roku od 24 sata te prema kliničkim indikacijama. Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dl ili $\leq 27,8$ mmol/l, slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte < 500 mg/dl. Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l nakon 24 sata, trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.
¹	Razine glukoze natašte odražavaju stupnjeve hiperglikemije prema CTCAE Verziji 4.03 CTCAE (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave.
²	Potrebno je započeti primjenu odgovarajućih antidijabetika, kao što su metformin, SGLT2 inhibitori ili senzibilizatori na inzulin (kao što su tiazolidindioni ili inhibitori dipeptidil peptidaze 4) te proučiti relevantne informacije o lijeku za preporuke oko doziranja i titracije doze, uključujući lokalne smjernice za liječenje šećerne bolesti. Metformin je bio preporučen u kliničkom ispitivanju faze III sa sljedećom uputom: Metformin je potrebno započeti u dozi od 500 mg jedanput na dan. Na temelju podnošljivosti, doza metformina može se povećati na 500 mg dvaput na dan, nakon čega slijedi 500 mg uz doručak te 1000 mg uz večernji obrok, a nakon toga daljnje povećanje na 1000 mg dvaput na dan prema potrebi (vidjeti dio 4.4).
³	Prema preporuci iz kliničkog ispitivanja faze III, inzulin se može koristiti 1 – 2 dana dok se hiperglikemija ne povuče. Međutim, to možda neće biti potrebno u većini slučajeva hiperglikemije uzrokovane alpelisibom, s obzirom na kratak poluvijek alpelisiba i očekivanje da će se razine glukoze normalizirati nakon privremenog prekida primjene lijeka Piqray.

Pokazalo se da su dijabetički i preddijabetički status na početku, početni BMI ≥ 30 i početna dob ≥ 75 godina čimbenici rizika za hiperglikemiju u bolesnika liječenih alpelisibom. Ovi čimbenici rizika bili su prisutni u 74,9 % bolesnika s bilo kojim stupnjem hiperglikemije i u 84,7 % bolesnika s hiperglikemijom 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Osip

Može se razmotriti primjena peroralnog antihistaminika radi profilakse na početku liječenja lijekom Piqray. Uz to se preporučuju antihistaminici za zbrinjavanje simptoma osipa.

Potrebno je započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom na prvi znak osipa, a sistemske kortikosteroide treba razmotriti u slučaju umjerenih do teških osipa. Ovisno o težini osipa moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray, smanjiti dozu ili ga trajno obustaviti, kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.8).

Tablica 3 Prilagodba doze i zbrinjavanje osipa

Stupanj ¹	Preporuka
Svi stupnjevi	Uvijek razmotriti savjetovanje s dermatologom.
1. stupanj (< 10 % površine tijela [engl. <i>body surface area</i> , BSA] zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom. Razmotriti dodavanje terapije peroralnim antihistaminikom radi zbrinjavanja simptoma. Ako se aktivni osip ne poboljša unutar 28 dana odgovarajućeg liječenja, dodati nisku dozu sistemskog kortikosteroida.
2. stupanj ($10 - 30$ % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Razmotriti liječenje niskom dozom sistemskog kortikosteroida. Ako se osip poboljša do ≤ 1 . stupnja unutar 10 dana, primjena sistemskih kortikosteroida se može obustaviti.
3. stupanj (npr. težak osip koji ne reagira na zbrinjavanje lijekovima) (> 30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray dok se osip ne poboljša do ≤ 1 . stupnja. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim/sistemskim kortikosteroidom i antihistaminikom. Nakon što se osip poboljša do ≤ 1 . stupnja, ponovo nastaviti primjenu lijeka Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
4. stupanj (npr. teške bulozne, vezikulozne i ekfolijativne promjene na koži) (bilo koji % površine tijela povezan s ekstenzivnom superinfekcijom kod koje su indicirani intravenski antibiotici; posljedice opasne po život)	Trajno obustaviti primjenu lijeka Piqray.
¹ Određivanje stupnja prema CTCAE Verziji 5.0	

Proljev ili kolitis

Tablica 4 Prilagodba doze i zbrinjavanje proljeva ili kolitisa

Stupanj ¹	Preporuka
1. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama.
2. stupanj ²	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Ako se proljev ili kolitis poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, nastaviti s lijekom Piqray u istoj dozi. U slučaju ponovne pojave proljeva ili kolitisa ≥ 2 . stupnja, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, zatim nastaviti s lijekom Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
3. stupanj ^{2,3}	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Ako se proljev ili kolitis poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, nastaviti s lijekom Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
4. stupanj ^{2,3}	Trajno prekinuti primjenu lijeka Piqray.
¹	Određivanje stupnja prema CTCAE Verziji 5.0.
²	U slučaju ≥ 2 . stupnja, razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima.
³	Bolesnike je potrebno dodatno zbrinuti prema lokalnom standardnom liječenju, što uključuje praćenje elektrolita, primjenu antiemetika i antidijaroika i/ili nadomještanje tekućine i elektrolita prema kliničkim indikacijama.

Ostale toksičnosti

Tablica 5 Prilagodba doze i zbrinjavanje ostalih toksičnosti (isključujući hiperglikemiju, osip i proljev ili kolitis)

Stupanj ¹	Preporuka
1. ili 2. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama ^{2,3} .
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stupnja, zatim nastaviti s primjenom u sljedećoj nižoj dozi ² .
4. stupanj	Trajno obustaviti primjenu lijeka Piqray ³ .
¹	Određivanje stupnja prema CTCAE Verziji 5.0
²	Kod pankreatitisa 2. i 3. stupnja, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do poboljšanja do ≤ 1 . stupnja te ponovo nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Dopusšteno je samo jedno smanjenje doze. Ako se ponovo javi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.
³	Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stupnja, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stupnja te ponovo nastaviti u istoj dozi ako se stanje riješi za ≤ 14 dana ili nastaviti u sljedećoj nižoj dozi ako se riješi za > 14 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba režima doziranja u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2). Postoje ograničeni podaci za bolesnike u dobi ≥ 75 godina, a osobito za one ≥ 85 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, budući da nema iskustva s primjenom lijeka Piqray u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja oštećenja funkcije jetre u neonkoloških ispitanika koji imaju oštećenu jetrenu funkciju, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Piqray u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Piqray je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se moraju progutati cijele. Ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smiju se uzimati.

Tablete treba uzimati odmah nakon obroka, otprilike u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fulvestrant

Zbog ograničenih podataka u bolesnika s prethodnom primjenom fulvestranta (n=39, ispitivanje CBYL719X2101), smatra se da djelotvornost nije utvrđena u toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem), koje se očituju simptomima koji uključuju, između ostalog, dispneju, navale crvenila, osip, vrućicu ili tahikardiju, bile su prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Piqray (vidjeti dio 4.8). Piqray se mora trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi u bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti. Potrebno je odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije prijavljene su uz alpelisib. U kliničkom ispitivanju faze III bio je prijavljen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) u 1 (0,4 %) bolesnika te multiformni eritem (EM) u 3 (1,1 %) bolesnika. Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) bila je prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika koji imaju teške kožne reakcije u anamnezi.

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih reakcija (npr. prodromalni stadij vrućice, simptomi nalik gripi, lezije sluznice ili progresivni kožni osip). Ako su prisutni znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se posavjetovati se s dermatologom.

Ako se potvrdi teška kožna reakcija, Piqray je potrebno trajno obustaviti. Ne smije ga se ponovo uvoditi u bolesnika koji su imali prethodne teške kožne reakcije. Ako se teška kožna reakcija ne potvrdi, moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti liječenje lijekom Piqray, smanjiti dozu ili obustaviti liječenje, kako je opisano u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS) ili ketoacidozom, bila je uočena u bolesnika liječenih lijekom Piqray. Neki slučajevi ketoacidoze sa smrtnim ishodom su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

U kliničkom ispitivanju faze III, hiperglikemija se pojavila učestalije u bolesnika koji su imali dijabetes (0 od 12 bolesnika [0 %] s 1. – 2. stupnjem, te 10 od 12 bolesnika [83,3 %] s 3. – 4. stupnjem), preddijabetes (43 od 159 bolesnika [27,0 %] s 1. – 2. stupnjem, te 77 od 159 bolesnika [48,4 %] s 3. – 4. stupnjem), BMI ≥ 30 na probiru (14 od 74 bolesnika [18,9 %] s 1.-2. stupnjem, te 38 od 74 bolesnika [51,4 %] s 3. – 4. stupnjem) ili dob ≥ 75 godina (6 od 34 bolesnika [17,6 %] s 1. – 2. stupnjem, te 19 od 34 bolesnika [55,9 %] s 3. – 4. stupnjem).

Budući da se hiperglikemija može pojaviti s brzim nastupom nakon početka liječenja, preporučuje se učestalo provoditi samopraćenje tijekom prva 4 tjedna te osobito u prva 2 tjedna liječenja, prema kliničkim indikacijama. Specifičan raspored za praćenje glukoze natašte preporučuje se u Tablici 6.

U kliničkom ispitivanju faze III, bolesnici sa šećernom bolešću u anamnezi intenzivirali su uzimanje antidijabetika za vrijeme liječenja lijekom Piqray.

Sve je bolesnike potrebno upoznati s promjenama načina života koje mogu smanjiti hiperglikemiju (npr. ograničenja u prehrani i fizička aktivnost).

Tablica 6 Raspored praćenja glukoze natašte

	Preporučeni raspored za praćenje vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u svih bolesnika liječenih lijekom Piqray	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u bolesnika s dijabetesom, preddijabetesom, BMI-jem ≥ 30 ili u dobi ≥ 75 godina liječenih lijekom Piqray
Na probiru, prije početka liječenja lijekom Piqray	Napraviti pretragu za glukozu u plazmi natašte (engl. <i>fasting plasma glucose</i>), HbA1c i optimizirati bolesnikovu razinu glukoze u krvi (vidjeti Tablicu 2).	
Nakon početka liječenja lijekom Piqray	Pratiti vrijednost glukoze natašte u 1., 2., 4., 6. i 8. tjednu nakon početka liječenja te svaki mjesec nakon toga.	
	Redovito pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće), učestalije tijekom prva 4 tjedna te osobito tijekom prva 2 tjedna liječenja, prema uputama zdravstvenog radnika*.	Pratiti glukozu natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) svakodnevno tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zatim nastaviti pratiti glukozu natašte onoliko često koliko je potrebno za kontroliranje hiperglikemije, prema uputama zdravstvenog radnika*.
	HbA1c je potrebno pratiti nakon 4 tjedna liječenja te svaka 3 mjeseca nakon toga.	
Ako se razvije hiperglikemija nakon početka liječenja lijekom Piqray	Redovito pratiti glukozu natašte, prema lokalnom standardu liječenja, te najmanje dok se glukoza natašte ne smanji na normalne razine.	
	Tijekom liječenja antidijabetikom nastaviti praćenje glukoze natašte najmanje jednom tjedno tijekom 8 tjedana, a nakon toga svaka 2 tjedna te pratiti glukozu natašte prema uputama zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.	
* Sva praćenja glukoze moraju se provoditi u skladu s preporukom liječnika kako je klinički indicirano.		

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima hiperglikemije (npr. pretjerana žeđ, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine).

U 191 bolesnika s hiperglikemijom, 86,9 % (166/191) zbrinuto je antidijabetikom, a 75,9 % (145/191) prijavilo je primjenu metformina kao jedinog lijeka ili u kombinaciji s drugim antidijabetikom (npr. inzulin, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), SGLT2 inhibitori i sulfonilureja).

Peroralni antidijabetici su korišteni u 154 bolesnika. Od tih 154 bolesnika, 17 (11,0 %) ih je prekinulo liječenje ispitivanim lijekom zbog hiperglikemije. Terapija inzulinom istodobno je primijenjena u 56 bolesnika, od kojih je 13 (23,2 %) prekinulo liječenje ispitivanim lijekom zbog hiperglikemije.

Od 164 bolesnika s hiperglikemijom ≥ 2 . stupnja, 157 je imalo poboljšanje od najmanje 1 stupnja, a medijan vremena do poboljšanja od prvog događaja bio je 8 dana (95 % CI: 8 to 10 dana).

Od bolesnika s povišenom vrijednošću glukoze u plazmi natašte koji su nastavili liječenje fulvestrantom nakon obustave primjene lijeka Piqray (n=61), kod 93,4 % (n=57) su se vrijednosti glukoze u plazmi natašte vratile na početne.

Sigurnost lijeka Piqray u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i nekontroliranom šećernom bolešću tipa 2 nije ustanovljena, budući da su ti bolesnici bili isključeni iz kliničkog ispitivanja faze III. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 u anamnezi bili su uključeni. Bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi mogla bi biti potrebna intenzivirana dijabetička terapija te pažljivo praćenje.

Ovisno o težini hiperglikemije moglo bi biti potrebno prekinuti doziranje lijeka Piqray, smanjiti dozu ili lijek obustaviti kako je opisano u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, uključujući ozbiljne slučajeve pneumonitisa / akutne intersticijske plućne bolesti, bio je prijavljen u bolesnika liječenih lijekom Piqray u kliničkim ispitivanjima. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali. U bolesnika koji imaju nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali ili ako postoji sumnja na pneumonitis, liječenje lijekom Piqray mora se odmah privremeno prekinuti, a bolesnika je potrebno pregledati zbog mogućnosti pojave pneumonitisa. Potrebno je razmotriti dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijski infiltrati na radiološkom pregledu te u kojih su isključeni infektivni, neoplastični i ostali uzroci pomoću odgovarajućih pretraga. Primjena lijeka Piqray mora se trajno obustaviti u svih bolesnika s potvrđenim pneumonitisom.

Proljev ili kolitis

Bolesnike treba nadzirati radi proljeva i drugih simptoma kolitisa, poput bolova u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici.

Teški proljev i kliničke posljedice poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega prijavljene su tijekom liječenja lijekom Piqray, a povukle su se uz odgovarajuću intervenciju. Tijekom liječenja lijekom Piqray proljev je imalo 59,9 % bolesnika (n=170). Proljev 3. stupnja javio se u 7,4 % (n=21) bolesnika bez prijavljenih nuspojava 4. stupnja. Među bolesnicima s proljevom 2. ili 3. stupnja (n=79), medijan vremena do prve pojave bio je 54 dana (raspon: 1 do 1731 dan).

Smanjenja doze lijeka Piqray bila su potrebna u 6,3 % bolesnika, a 2,8 % bolesnika obustavilo je primjenu lijeka Piqray zbog proljeva. U 170 bolesnika koji su imali proljev, u 65,3 % (111/170) bili su potrebni antidijaroici (npr. loperamid) radi zbrinjavanja simptoma.

Na temelju težine proljeva ili kolitisa, Piqray može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje ili obustavu doze kako je opisano u Tablici 4 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba savjetovati da započnu liječenje protiv proljeva, povećaju peroralni unos tekućina i obavijeste svog liječnika ako se proljev ili drugi simptomi kolitisa jave dok uzimaju Piqray. U slučaju kolitisa, može se razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima, ukoliko je klinički indicirano.

Osteonekroza čeljusti

Potreban je oprez kad se Piqray i bisfosfonati ili inhibitori RANK-liganda (npr. denosumab) koriste istodobno ili jedan nakon drugog. Liječenje lijekom Piqray ne smije se započinjati u bolesnika s aktualnom osteonekrozom čeljusti uslijed prethodne ili istodobne terapije bisfosfonatima/denosumabom. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave sve nove ili pogoršane oralne simptome (kao što su mobilnost zubiju, bol ili oticanje, nezacjeljivanje afti ili iscjedak) tijekom liječenja lijekom Piqray.

U bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti potrebno je započeti standardno medicinsko zbrinjavanje.

Simptomatska visceralna bolest

Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu ispitivane u bolesnika sa simptomatskom visceralnom bolešću.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije alpelisiba u plazmi

Inhibitori proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistant protein, BCRP)

Alpelisib je *in vitro* supstrat BCRP-a. BCRP je uključen u hepatobilijarno izlučivanje alpelisiba i izlučivanje u crijevima, stoga inhibicija BCRP-a u jetri i crijevima tijekom eliminacije može dovesti do povećanja sistemske izloženosti alpelisibu. Zato se savjetuje oprez i praćenje zbog moguće toksičnosti tijekom istodobnog liječenja inhibitorima BCRP-a (npr. eltrombopagom, lapatinibom, pantoprazolom).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije alpelisiba u plazmi

Tvari koje snižavaju kiselost

Istodobna primjena ranitidina, antagonista receptora H₂, u kombinaciji s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg neznatno je smanjila bioraspoloživost alpelisiba te smanjila ukupnu izloženost alpelisibu. Uz obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) AUC_{inf} se smanjio u prosjeku za 21 %, a C_{max} za 36 % uz ranitidin. Bez obroka učinak je bio još izraženiji uz smanjenje AUC_{inf} za 30 % i smanjenje C_{max} za 51 % uz ranitidin u usporedbi s uzimanjem natašte bez istodobne primjene ranitidina. Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala značajan učinak istodobne primjene tvari koje smanjuju kiselinu, uključujući inhibitore protonske pumpe, antagoniste receptora H₂ i antacide, na farmakokinetiku alpelisiba. Stoga se alpelisib može istodobno primjenjivati s tvarima koje smanjuju kiselinu, pod uvjetom da se alpelisib uzme odmah nakon hrane (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Primjena 600 mg rifampina (snažnog induktora CYP3A4) jednom dnevno tijekom 7 dana, nakon čega je slijedila istodobna primjena s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg 8. dana, smanjila je C_{max} alpelisiba za 38 % i AUC za 57 % u zdravih odraslih osoba (N=25). Istodobna primjena 600 mg rifampina jednom dnevno tijekom 15 dana uz 300 mg alpelisiba jednom dnevno od 8. do 15. dana smanjila je C_{max} alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže za 59 % i AUC za 74 %.

Istodobna primjena sa snažnim induktorom CYP3A4 smanjila je AUC alpelisiba, što može smanjiti djelotvornost alpelisiba. Istodobnu primjenu alpelisiba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampin, gospina trava) treba izbjegavati i potrebno je razmotriti odabir zamjenskog lijeka za istodobnu primjenu s alpelisibom, bez ili s minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4.

Lijekovi kojima alpelisib može promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Nije potrebna prilagodba doze kada se alpelisib primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 (npr. everolimus, midazolam), supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid), supstratima CYP2C9 (npr. varfarin), supstratima CYP2C19 (npr. omeprazol). Za supstrat CYP2B6, nisu uočene relevantne promjene u izloženosti prilikom istodobne primjene s alpelisibom, međutim rezultati se trebaju razmatrati s oprezom zbog ograničenih podataka (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena alpelisiba s everolimusom, osjetljivim supstratom CYP3A4, potvrdila je da nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija (povećanje AUC-a za 11,2 %) između alpelisiba i supstrata CYP3A4. Nije uočena promjena u izloženosti everolimusu pri dozama alpelisiba u rasponu od 250 do 300 mg.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s alpelisibom povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max} , u usporedbi s primjenom samog S-varfarina, što ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

Tvari koje su supstrati transportera

In vitro ispitivanja ukazala su na to da alpelisib (i/ili njegov metabolit BZG791) ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijeka OAT3 te crijevnog BCRP-a i P-gp-a. Alpelisib se mora oprezno primjenjivati u kombinaciji s osjetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks zato što bi alpelisib mogao povećati sistemsku izloženost tim supstratima.

Hormonski kontraceptivi

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu potencijala interakcije između alpelisiba i hormonskih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Piqray je indiciran u muškaraca i postmenopauzalnih žena. Ne smije se koristiti u žena koje su trudne, mogle bi biti trudne ili doje (vidjeti dio 4.1).

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi treba obavijestiti da su ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja pokazali da alpelisib može naškoditi fetusu u razvoju. Ispitivanja embriofetalnog razvoja kod štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tijekom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko žene reproduktivne dobi uzimaju Piqray, moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (npr. metode dvostruke zaštite) tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja lijekom Piqray.

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti kondome tijekom spolnih odnosa dok uzimaju Piqray i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja.

Vidjeti dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka za fulvestrant.

Trudnoća

Piqray nije indiciran te se ne smije koristiti u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.1).

Nema podataka o primjeni alpelisiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Piqray tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Prije početka liječenja lijekom Piqray potrebno je provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alpelisib u majčino ili životinjsko mlijeko.

Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave u dojenčadi, preporučuje se da žene ne bi smjele dojiti tijekom liječenja i najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Piqray.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o učincima alpelisiba na plodnost. Na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i plodnosti u životinja, alpelisib može smanjiti plodnost u muškaraca i žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Piqray malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako osjećaju umor ili zamagljeni vid tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na podacima 284 bolesnika u skupini koja je primala Piqray s fulvestrantom u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III.

Najčešće nuspojave lijeka (prijavljene s učestalošću > 20 % u kombiniranoj ispitivanoj populaciji s mutacijom i bez mutacije) bile su povišenje glukoze u plazmi (79,2 %), povišenje kreatinina (68,0 %), proljev (59,9 %), smanjenje broja limfocita (55,6 %), povišenje gama-glutamil transferaze (54,2 %), osip (52,1 %), mučnina (46,8 %), anemija (45,4 %), povišenje alanin aminotransferaze (45,1 %), umor (44,0 %), povišenje lipaze (43,3 %), smanjeni apetit (37,0 %), stomatitis (30,6 %), povraćanje (29,6 %), smanjenje tjelesne težine (28,2 %), hipokalcijemija (27,8 %), smanjenje glukoze u plazmi (27,5 %), produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) (23,9 %) i alopecija (20,4 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja (prijavljene s učestalošću $\geq 2\%$) bile su povišenje glukoze u plazmi (39,4 %), osip (19,4 %), povišenje gama-glutamil transferaze (12,3 %), smanjenje broja limfocita (9,9 %), proljev (7,4 %), povišenje lipaze (7,0 %), hipokalijemija (6,7 %), smanjenje tjelesne težine (6,0 %), umor (5,6 %), anemija (5,3 %), hipertenzija (5,3 %), povišenje alanin aminotransferaze (4,6 %), povišenje kreatinina (3,2 %), mučnina (2,8 %), osteonekroza čeljusti (2,8 %), stomatitis (2,5 %), hipokalcijemija (2,1 %), akutna ozljeda bubrega (2,1 %) i upala sluznice (2,1 %).

Najčešće nuspojave lijeka koje su dovele do prekida liječenja bile su hiperglikemija (6,3 %), osip (4,2 %), proljev (2,8 %) i umor (2,5 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka iz kliničkog ispitivanja faze III i nakon stavljanja lijeka u promet (Tablica 7) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7 Nuspojave zabilježene u kliničkom ispitivanju faze III i nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Svi stupnjevi (%)		3. ili 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
Infekcija mokraćnog sustava ¹	Vrlo često	29 (10,2)	2 (0,7)*
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	Vrlo često	129 (45,4)	15 (5,3)*
Smanjenje broja limfocita	Vrlo često	158 (55,6)	28 (9,9)
Smanjenje broja trombocita	Vrlo često	42 (14,8)	3 (1,1)
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost ²	Često	12 (4,2)	2 (0,7)*
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Povišenje glukoze u plazmi	Vrlo često	225 (79,2)	112 (39,4)
Smanjenje glukoze u plazmi	Vrlo često	78 (27,5)	1 (0,4)
Smanjeni apetit	Vrlo često	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hipokalijemija	Vrlo često	43 (15,1)	19 (6,7)
Hipokalcijemija	Vrlo često	79 (27,8)	6 (2,1)
Smanjenje magnezija	Vrlo često	36 (12,7)	1 (0,4)*
Dehidracija	Često	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidoza ³	Često	3 (1,1)	3 (1,1)
Neketotični hiperosmolarni hiperglikemijski sindrom (NKHHS) [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji			
Nesanica	Često	22 (7,7)	
Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	Vrlo često	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeuzija ⁴	Vrlo često	44 (15,5)	1 (0,4)*
Poremećaji oka			
Zamućen vid	Često	15 (5,3)	1 (0,4)*
Suhoća oka	Često	10 (3,5)	
Uveitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	Vrlo često	30 (10,6)	15 (5,3)
Limfedem	Često	17 (6,0)	

Nuspojava	Svi stupnjevi (%)		3. ili 4. stupanj (%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Pneumonitis ⁵	Često	5 (1,8)	1 (0,4)*
Poremećaji probavnog sustava			
Proljev	Vrlo često	170 (59,9)	21 (7,4)*
Mučnina	Vrlo često	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Vrlo često	87 (30,6)	7 (2,5)*
Povraćanje	Vrlo često	84 (29,6)	2 (0,7)*
Bol u abdomenu	Vrlo često	53 (18,7)	4 (1,4)*
Dispepsija	Vrlo često	33 (11,6)	
Zubobolja	Često	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Često	11 (3,9)	1 (0,4)*
Bol u zubnom mesu	Često	11 (3,9)	
Heilitis	Često	8 (2,8)	
Pankreatitis	Manje često	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolitis [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip ⁷	Vrlo često	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopecija	Vrlo često	58 (20,4)	
Pruritus	Vrlo često	54 (19,0)	2 (0,7)*
Suha koža ⁸	Vrlo često	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritem ⁹	Često	19 (6,7)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Često	10 (3,5)	2 (0,7)*
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	Često	5 (1,8)	
Multiformni eritem	Često	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsonov sindrom	Manje često	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Angioedem [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Mišićni spazmi	Često	23 (8,1)	
Mijalgija	Često	20 (7,0)	1 (0,4)*
Osteonekroza čeljusti	Često	16 (5,6)	8 (2,8)*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Akutna ozljeda bubrega	Često	17 (6,0)	6 (2,1)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Umor ¹¹	Vrlo često	125 (44,0)	16 (5,6)*
Upala sluznice	Vrlo često	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferni edem	Vrlo često	48 (16,9)	
Pireksija	Vrlo često	48 (16,9)	2 (0,7)
Suhoća sluznice ¹²	Vrlo često	37 (13,0)	1 (0,4)
Edem ¹³	Često	20 (7,0)	

Nuspojava	Svi stupnjevi (%)		3. ili 4. stupanj (%)
Pretrage			
Smanjenje tjelesne težine	Vrlo često	80 (28,2)	17 (6,0)*
Povišenje kreatinina u krvi	Vrlo često	193 (68,0)	9 (3,2)
Povišenje gama-glutamil transferaze	Vrlo često	154 (54,2)	35 (12,3)
Povišenje alanin aminotransferaze	Vrlo često	128 (45,1)	13 (4,6)
Povišenje lipaze	Vrlo često	123 (43,3)	20 (7,0)
Produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)	Vrlo često	68 (23,9)	2 (0,7)*
Smanjenje albumina	Vrlo često	44 (15,5)	1 (0,4)*
Povišenje glikoziliranog hemoglobina	Često	9 (3,2)	
* Nisu zabilježene nuspojave 4. stupnja			
#	Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Izvedene su iz spontanijh izvješća za koja nije uvijek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu vezu s izloženošću lijeku.		
1	Infekcija mokraćnog sustava: uključuje i jedan slučaj urosepse		
2	Preosjetljivost: uključuje i alergijski dermatitis		
3	Ketoacidoza: uključuje i dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.4)		
4	Disgeuzija: uključuje i ageuziju, hipogeuziju		
5	Pneumonitis: uključuje i intersticijsku bolest pluća		
6	Stomatitis: uključuje i aftozni ulkus i ulceraciju usne šupljine		
7	Osip: uključuje i makulopapularni osip, makularni osip, generalizirani osip, papularni osip, pruritični osip		
8	Suha koža: uključuje i fisure kože, kserozu, kserodermu		
9	Eritem: uključuje i generalizirani eritem		
10	Dermatitis: uključuje i akneiformni dermatitis		
11	Umor: uključuje i asteniju		
12	Suhoća sluznice: uključuje i suha usta, vulvovaginalnu suhoću		
13	Edem: uključuje i oticanje lica, edem lica, edem kapka		

Opis odabranih nuspojava

Hiperglikemija

Hiperglikemija je bila prijavljena u 191 (67,3 %) bolesnika; događaji 2. stupnja (glukoza u plazmi natašte > 160 – 250 mg/dl) bili su prijavljeni u 15,8 %, 3. stupnja (glukoza u plazmi natašte > 250 – 500 mg/dl) u 34,5 %, a 4. stupnja (glukoza u plazmi natašte > 500 mg/dl) u 4,6 % bolesnika.

Na temelju početnih vrijednosti glukoze u plazmi natašte i HbA1c, 56 % bolesnika smatralo se preddijabetičarima (glukoza u plazmi natašte > 100 – 125 mg/dl [5,6 do 6,9 mmol/l] i/ili HbA1c 5,7 – 6,4 %), dok se 4,2 % bolesnika smatralo dijabetičarima (glukoza u plazmi natašte ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] i/ili HbA1c ≥ 6,5 %). U 75,5 % bolesnika koji su na početku bili preddijabetičari pojavila se hiperglikemija (bilo kojeg stupnja) tijekom liječenja alpelisibom. Kod svih bolesnika s hiperglikemijom ≥ 2. stupnja (glukoza u plazmi natašte > 160 mg/dl), medijan vremena do prve pojave bio je 15 dana (raspon: 5 dana do 1458 dana) (na temelju laboratorijskih nalaza). Medijan trajanja hiperglikemije ≥ 2. stupnja bio je 10 dana (95 % CI: 8 do 13 dana). U bolesnika s hiperglikemijom ≥ 2. stupnja, medijan vremena do poboljšanja (za barem jedan stupanj od prvog događaja) bio je 8 dana (95 % CI: 8 do 10 dana). U 93,4 % bolesnika koji su nastavili s fulvestrantom nakon što su prestali uzimati Piqray, razine glukoze u plazmi natašte vratile su se na početnu vrijednost (normalnu).

Hiperglikemija je bila zbrinuta antidijabeticima, vidjeti dio 4.4.

Osip

Slučajevi osipa (uključujući makulopapularni, makularni, generalizirani, papularni i pruritični osip, dermatitis i akneiformni dermatitis) prijavljeni su u 154 (54,2 %) bolesnika. Osip je pretežno bio blag ili umjeren (1. ili 2. stupnja) i reagirao je na terapiju, a u nekim je slučajevima osip bio popraćen pruritusom i suhom kožom. Slučajevi osipa koji su bili 2. i 3. stupnja prijavljeni su u 13,7 %, odnosno 20,1 % bolesnika, uz medijan vremena do prvog nastupa od 12 dana (raspon: 2 dana do 220 dana).

Među bolesnicima koji su primali profilaktičko liječenje protiv osipa uključujući antihistaminike, osip je bio prijavljen manje učestalo nego u ukupnoj populaciji; 25,8 % u odnosu na 54,2 % za sve stupnjeve, 11,2 % u odnosu na 20,1 % za 3. stupanj i 3,4 % u odnosu na 4,2 % za osip koji je doveo do obustave primjene lijeka Piqray. Sukladno tome, primjena antihistaminika može se započeti profilaktički, u vrijeme započinjanja liječenja lijekom Piqray.

Gastrointestinalna toksičnost (mučnina, proljev, povraćanje)

Proljev, mučnina i povraćanje bili su prijavljeni u 59,9 %, 46,8 %, odnosno 29,6 % bolesnika (vidjeti Tablicu 7).

Slučajevi proljeva koji su bili 2. stupnja prijavljeni su u 20,4 % bolesnika i 3. stupnja u 7,4 % bolesnika, uz medijan vremena do nastupa proljeva $\geq$ 2. stupnja od 54 dana (raspon: 1 dan do 1731 dan).

Teški proljev i kliničke posljedice poput dehidracije i akutne ozljede bubrega prijavljene su tijekom liječenja lijekom Piqray, a povukle su se uz odgovarajuću intervenciju (vidjeti Tablicu 4). Antiemetici (npr. ondanzetron) i lijekovi protiv proljeva (npr. loperamid) korišteni su u 29/153 (19,0 %), odnosno 111/170 (65,3 %) bolesnika radi zbrinjavanja simptoma.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti prijavljena je u 6,0 % bolesnika (17/284) u skupini koja je primala Piqray s fulvestrantom. Svi bolesnici u kojih se pojavila osteonekroza čeljusti bili su izloženi prethodnoj ili istodobnoj primjeni bisfosfonata (npr. zoledronatna kiselina) ili inhibitora RANK-liganda (npr. denosumab). Stoga se u bolesnika koji primaju Piqray i bisfosfonate ili inhibitore RANK-liganda ne može isključiti povećani rizik od razvoja osteonekroze čeljusti.

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi $\geq$ 65 godina liječenih alpelisibom s fulvestrantom incidencija hiperglikemije 3. – 4. stupnja bila je viša (45,3 %) u usporedbi s bolesnicima u dobi $<$ 65 godina (34,7 %), dok je u bolesnika u dobi $<$ 75 godina incidencija hiperglikemije 3. – 4. stupnja bila 36,8 % u usporedbi s 55,9 % u bolesnika u dobi $\geq$ 75 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nuspojave povezane s predoziranjem u skladu su sa sigurnosnim profilom lijeka Piqray i uključivale su hiperglikemiju, mučninu, asteniju i osip.

Zbrinjavanje

Potrebno je primijeniti opće simptomatske i potporne mjere u svim slučajevima predoziranja gdje je to nužno. Nema poznatog antidota za Piqray.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), ATK oznaka: L01EM03

Mehanizam djelovanja

Alpelisib je α -specifični inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K α) klase I. Mutacije dobitka funkcije (engl. *gain-of-function mutations*) u genu koji kodira katalitičku α -podjedinicu PI3K (PIK3CA) dovode do aktiviranja PI3K α i AKT-a signalnog puta, transformacije stanica i stvaranja tumora u *in vitro* i *in vivo* modelima.

U staničnim linijama raka dojke, alpelisib je inhibirao nizvodnu fosforilaciju ciljnih točaka PI3K puta uključujući AKT, te je pokazao aktivnost u staničnim linijama koje nose PIK3CA mutaciju.

In vivo je alpelisib inhibirao signalni put PI3K/AKT i smanjio rast tumora u modelima ksenografta, uključujući modele raka dojke.

Utvrđeno je da inhibicija PI3K puta liječenjem alpelisibom inducira povećanje transkripcije estrogenskog receptora (ER) u stanicama raka dojke. Kombinacija alpelisiba i fulvestranta pokazala je povećanu antitumorsku aktivnost u usporedbi s monoterapijom tim lijekovima u modelima ksenografta dobivenim iz ER-pozitivnih PIK3CA mutiranih linija stanica raka dojke.

Signalni put PI3K/AKT odgovoran je za homeostazu glukoze, a hiperglikemija je očekivana „on-target“ nuspojava kao posljedica PI3K inhibicije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Piqray je bio ocijenjen u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom pivotalnom ispitivanju alpelisiba faze III u kombinaciji s fulvestrantom u postmenopauzalnih žena i u muškaraca s HR+, HER2-, uznapredovalim (lokoregionalno rekurentnim ili metastatskim) rakom dojke u kojih je došlo do progresije bolesti ili se bolest ponovno pojavila tijekom ili nakon liječenja inhibitorom aromataze (sa ili bez CDK4/6 kombinacije).

Ukupno je 572 bolesnika bilo uključeno u dvije kohorte, jednu kohortu s rakom dojke s PIK3CA mutacijom i drugu s rakom dojke bez PIK3CA mutacije. Bolesnici su bili randomizirani da primaju alpelisib 300 mg s fulvestrantom ili placebo s fulvestrantom u omjeru 1:1. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti metastaza u plućima i/ili jetri i prethodnom liječenju CDK4/6 inhibitorom(ima).

U kohorti s PIK3CA mutacijom, 169 bolesnika s jednom ili više PIK3CA mutacija (C420R, E542K, E545A, E545D [samo 1635G > T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ili H1047Y) bilo je randomizirano da prima alpelisib u kombinaciji s fulvestrantom, a 172 bolesnika bila su randomizirana da primaju placebo u kombinaciji s fulvestrantom. U ovoj je kohorti 170 (49,9 %) bolesnika imalo metastaze u jetri/plućima i 20 (5,9 %) bolesnika prethodno je primalo liječenje CDK4/6 inhibitorom.

Medijan dobi bolesnika bio je 63 godine (raspon: 25 do 92 godine). Ukupno 44,9 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili više te ≤ 85 godina. Uključeni bolesnici bili su bijelci (66,3 %), Azijati (21,7 %) i crnci ili Afroamerikanci (1,2 %). Ispitivana populacija uključivala je jednog muškog ispitanika uključenog u kohortu s PIK3CA mutacijom i liječenog alpelisibom s fulvestrantom. Ukupno 66,0 % bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a 33,4 % ECOG status 1.

Ukupno 97,7 % bolesnika prethodno je primalo endokrinu terapiju. U 67,7 % ispitanika zadnja terapija prije uključivanja u ispitivanje bila je endokrina terapija. Letrozol i anastrozol bile su najčešće korištene endokrine terapije. Zadnja endokrina terapija prije uključivanja u ispitivanje bila je u funkciji osnovne terapije za metastatsku bolest u 47,8 % ispitanika i adjuvantne u 51,9 % ispitanika. Ukupno se za 85,6 % bolesnika smatralo da imaju bolest rezistentnu na endokrinu terapiju; primarna rezistencija na endokrinu terapiju (*de novo* rezistencija) opažena je u 13,2 %, a sekundarna rezistencija na endokrinu terapiju (relaps/progresija nakon početnog odgovora) u 72,4 % bolesnika.

Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti, funkcionalni ECOG status, tumorsko opterećenje i prethodna antineoplastična terapija bili su dobro uravnoteženi između ispitivanih skupina.

Tijekom faze randomiziranog liječenja, alpelisib 300 mg ili placebo kontinuirano se primjenjivao peroralno jedanput na dan. Fulvestrant 500 mg primjenjivao se intramuskularno 1. i 15. dana u 1. ciklusu, a zatim 1. dana 28-dnevnog ciklusa tijekom faze liječenja (primjena $\pm$ 3 dana).

Bolesnicima nije bilo dopušteno prelaziti s placeba na alpelisib tijekom ispitivanja ili nakon progresije bolesti.

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje bila je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) koristeći Kriterije za ocjenjivanje odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), na temelju ispitivačeve procjene u bolesnika s PIK3CA mutacijom. Ključna mjera sekundarnog ishoda bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) za bolesnike s PIK3CA mutacijom.

Ostale mjere sekundarnih ishoda uključivale su PFS za bolesnike bez PIK3CA mutacije, OS za bolesnike bez PIK3CA mutacije.

Primarna analiza djelotvornosti

Ispitivanje je postiglo primarni cilj u završnoj analizi PFS-a (zaključni datum prikupljanja podataka: 12. lipnja 2018.), pokazavši statistički značajno poboljšanje PFS-a na temelju ispitivačeve procjene u kohorti s PIK3CA mutacijom za bolesnike koji su primali alpelisib u kombinaciji s fulvestrantom, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kombinaciji s fulvestrantom, s procijenjenim smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 35 % u korist liječenja alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8 Ispitivanje C2301 primarne analize djelotvornosti - Sažetak rezultata djelotvornosti na temelju RECIST-a (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom). Zaključni datum prikupljanja podataka: 12. lipnja 2018.

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Medijan preživljenja bez progresije (PFS) (mjeseci, 95 % CI)		
Ispitivačeva radiološka procjena [#]		
Kohorta s PIK3CA mutacijom (N=341)	11,0 (7,5 do 14,5)	5,7 (3,7 do 7,4)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,65 (0,50 do 0,85)	
p-vrijednost ^a	0,00065	
Procjena zaslijepljenog nezavisnog povjerenstva za procjenu ^{*#}		
Kohorta s PIK3CA mutacijom (N=173)	11,1 (7,3 do 16,8)	3,7 (2,1 do 5,6)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,48 (0,32 do 0,71)	
p-vrijednost	NP	
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika; NP = nije primjenjivo		
^a p-vrijednost dobivena je iz jednostranog stratificiranog log-rang testa.		
[#] Prema RECIST 1.1		
[*] Na temelju pristupa s 50 % revizije uzoraka		

U kohorti s PIK3CA mutacijom, analize PFS-a u podskupinama po ispitivačevoj procjeni prema čimbenicima stratifikacije prilikom randomizacije pokazale su uglavnom dosljedan učinak liječenja u korist skupine koja je primala alpelisib, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti metastaza u plućima/jetri.

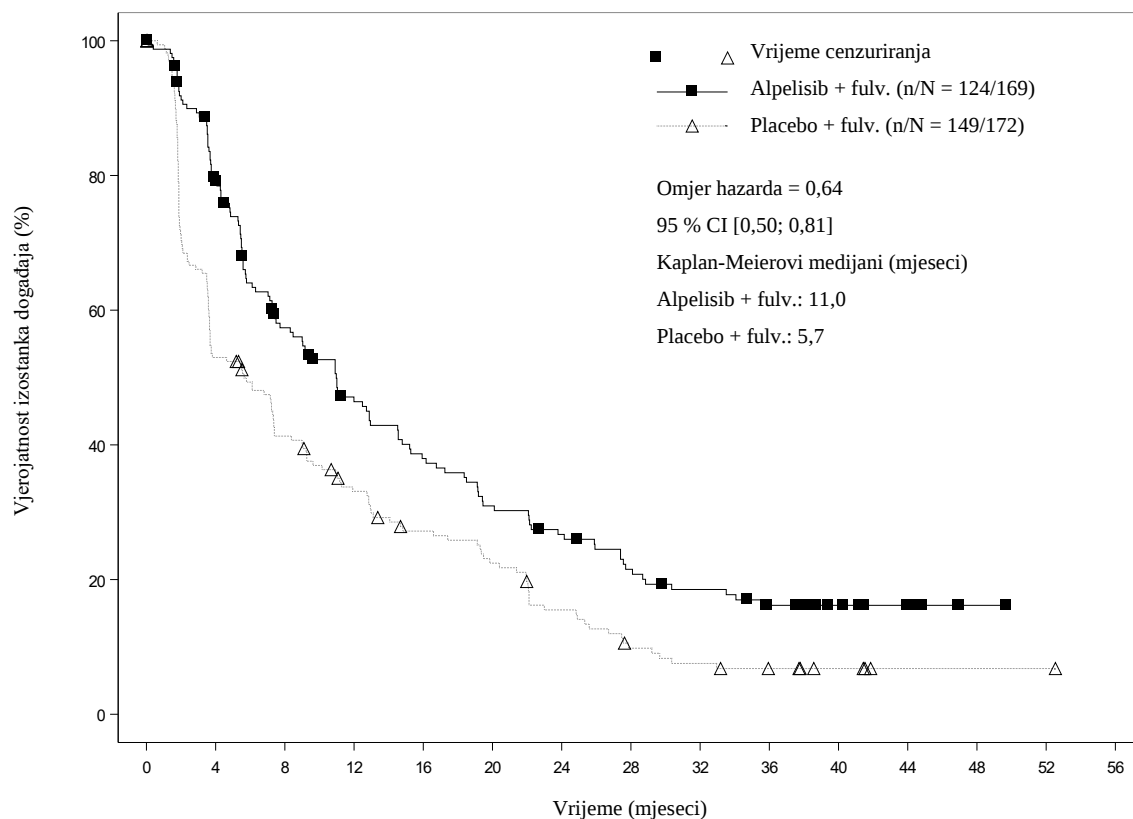
Među 20 bolesnika koji su prethodno liječeni inhibitorom CDK 4/6 omjer hazarda (HR) za PFS bio je 0,48 (95 % CI: 0,17; 1,36); medijan PFS-a bio je 1,8 mjeseci (95 % CI: 1,7; 3,6) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom i 5,5 mjeseci (95 % CI: 1,6; 16,8) u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka koji je bio 12. lipnja 2018., rezultati PFS-a za podskupinu bolesnika rezistentnih na endokrinu terapiju (HR=0,64; 95 % CI: 0,49; 0,85, n=292) i bolesnika osjetljivih na endokrinu terapiju (HR=0,87; 95 % CI: 0,35; 2,17, n=39) bili su u korist skupine koja je primala alpelisib s fulvestrantom. Broj bolesnika osjetljivih na endokrinu terapiju s PIK3CA mutacijom bio je ograničen (n=39) i rezultati se trebaju tumačiti s oprezom.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka koji je bio 12. lipnja 2018., ukupna stopa odgovora u bolesnika s mjerljivom bolešću na početku bila je 35,7 % (95 % CI: 27,4; 44,7) u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom te 16,2 % (95 % CI: 10,4; 23,5) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom.

Prilikom provođenja završne analize OS-a (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. travnja 2020.), izrađena je deskriptivna analiza djelotvornosti za ažurirane PFS podatke. Uz medijan trajanja od randomizacije do zaključnog datuma prikupljanja podataka od otprilike 42 mjeseca, prijavljeni PFS rezultati bili su ujednačeni s rezultatima iz primarne analize PFS-a. Procijenjeno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist liječenja kombinacijom alpelisiba s fulvestrantom iznosi 36 % (HR=0,64; 95 % CI: 0,50; 0,81) (Slika 1).

Slika 1 Ispitivanje C2301 - Kaplan-Meierov dijagram PFS-a prema ispitivačevoj procjeni (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom): deskriptivna analiza ažuriranih podataka sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 23. travnjem 2020.

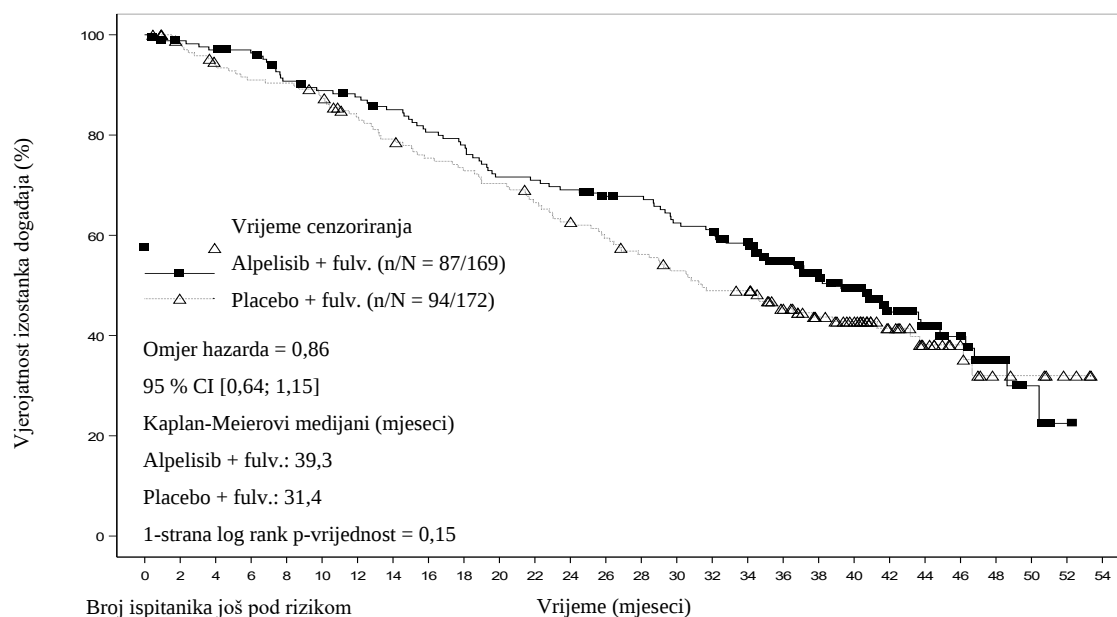


Broj ispitanika još pod rizikom		Vrijeme (mjeseci)													
Vrijeme (mjeseci)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Završna analiza ukupnog preživljenja

U završnoj analizi OS-a, ispitivanje nije postiglo svoje ključne sekundarne ciljeve. Do zaključnog datuma prikupljanja podataka, 23. travnja 2020., ukupno je prijavljeno 87 (51,5 %) slučajeva smrti u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom i 94 slučaja (54,7 %) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom. HR je bio 0,86 (95 % CI: 0,64 1,15; $p=0,15$, jednostrani), a unaprijed definirana O'Brien-Flemingova granica djelotvornosti $p \leq 0,0161$ nije bila prekoračena. Medijan OS-a bio je 39,3 mjeseca (95 % CI: 34,1; 44,9) u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom i 31,4 mjeseca (95 % CI: 26,8; 41,3) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom (Slika 2).

Slika 2 Ispitivanje C2301 ključne sekundarne analize - Kaplan-Meierov dijagram OS-a (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom) sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 23. travnjem 2020.



Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54
Alpelisib + fulv.	169	162	159	156	145	141	138	133	126	122	112	111	108	103	102	94	91	85	68	56	47	35	26	19	9	4	1	0
Placebo + fulv.	172	164	155	150	149	143	133	126	119	115	111	104	98	92	86	80	74	73	60	49	42	29	20	13	7	6	3	0

U bolesnika koji su prethodno liječeni CDK4/6i (n=20), medijan OS-a u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom bio je 29,8 mjeseci (95 % CI: 6,7; 38,2) u usporedbi s 12,9 mjeseci (95 % CI: 2,5; 34,6) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom (HR=0,67; 95 % CI: 0,21; 2,18).

Kohorta bez PIK3CA mutacije

Nije uočena korist za PFS u bolesnika čiji tumori nisu imali PIK3CA mutaciju u tkivu.

Prethodna primjena fulvestranta u ispitivanju CBYL719X2102

Bolesnici koji su prethodno liječeni fulvestrantom nisu sudjelovali u pivotalnom ispitivanju. U ispitivanju CBYL719X2101 faze I, 39 ispitanika prijavilo je da je prethodno liječeno fulvestrantom. Najbolji ukupni odgovori na liječenje alpelisibom s fulvestrantom za 21 ispitanika s PIK3CA mutacijama i mjerljivom bolešću na početku bili su djelomičan odgovor u 7 ispitanika, stabilna bolest u 11 ispitanika i progresivna bolest u 2 ispitanika. Stoga dokaz djelotvornosti ovog liječenja u bolesnika koji su prethodno liječeni fulvestrantom nije ustanovljen zbog trenutačno ograničenih podataka (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Piqray u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alpelisiba istraživana je u bolesnika koji su primali peroralni režim doziranja u rasponu od 30 do 450 mg dnevno. Zdravi ispitanici primali su jednokratne peroralne doze u rasponu od 300 do 400 mg. Farmakokinetika je bila usporediva u onkoloških i u zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) nakon peroralne primjene alpelisiba bio je u rasponu od 2,0 do 4,0 sata, neovisno o dozi, vremenu ili režimu. Na temelju modeliranja apsorpcije procijenjeno je da je bioraspoloživost vrlo visoka ($> 99\%$) u stanju sitosti, no niža u stanju natašte ($\sim 68,7\%$ pri dozi od 300 mg). Postizanje plazmatskih vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže kod svakodnevnog doziranja alpelisiba može se očekivati 3. dana nakon početka terapije kod većine bolesnika.

Učinak hrane

Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba. U zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne peroralne doze alpelisiba od 300 mg, u usporedbi sa stanjem natašte, obrok visokog udjela masti i kalorijske vrijednosti (HFHC) (985 kalorija i 58,1 g masti) povećao je AUC_{inf} za 73% i C_{max} za 84% , dok je obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (LFLC) (334 kalorija i 8,7 g masti) povećao AUC_{inf} za 77% i C_{max} za 145% . Nije bilo značajne razlike za AUC_{inf} između LFLC i HFHC obroka uz omjer geometrijskih srednjih vrijednosti 0,978 (CI: 0,876, 1,09), što pokazuje da ni udio masti ni ukupni unos kalorija nemaju značajan učinak na apsorpciju. Povećanje gastrointestinalne topljivosti zbog žuči, koja se izlučuje nakon unosa hrane, mogući je uzrok učinka hrane. Stoga se Piqray mora uzimati neposredno nakon obroka u približno isto vrijeme svakoga dana.

Distribucija

Alpelisib se umjereno veže za proteine uz vrijednost slobodne frakcije od $10,8\%$ neovisno o koncentraciji. Alpelisib se podjednako raspodijelio između eritrocita i plazme uz srednji *in vivo* omjer krv-plazma od 1,03. S obzirom na to da je alpelisib supstrat humanih efluksnih transportera, ne očekuje se prodiranje kroz krvno-moždanu barijeru u ljudi. Volumen distribucije alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) procijenjen je na 114 litara (CV % između ispitanika 49%).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje metabolita hidrolize BZG791 kemijskom hidrolizom i enzimskom hidrolizom amida bio glavni metabolički put, praćen hidroksilacijom posredovanom enzimom CYP3A4. Hidroliza alpelisiba odvija se sistemski kemijskom razgradnjom i enzimskom hidrolizom putem ubikvitarno eksprimiranih enzima visokog kapaciteta (esteraze, amidaze, kolinesteraza) koji nisu ograničeni na jetru. Metaboliti posredovani enzimom CYP3A4 i glukuronidi iznosili su $\sim 15\%$ doze; BZG791 je predstavljao $\sim 40 - 45\%$ doze. Ostatak doze, koji je pronađen kao nepromijenjen alpelisib u urinu i stolici, bio je ili izlučen kao alpelisib ili nije bio apsorbiran.

Eliminacija

Alpelisib ima niski klirens uz $9,2\text{ l/h}$ (CV % 21%) na temelju populacijske farmakokinetičke analize u stanju sitosti. Poluvijek dobiven na temelju populacije, neovisno o dozi i vremenu, bio je 8 do 9 sati u stanju dinamičke ravnoteže uz 300 mg jedanput na dan.

U ispitivanju masene bilance u ljudi, nakon peroralne primjene, alpelisib i njegovi metaboliti bili su prvenstveno pronađeni u stolici ($81,0\%$) kao alpelisib, ili su se metabolizirali u BZG791. Izlučivanje putem urina je neznatno ($13,5\%$), uz nepromijenjeni alpelisib (2%). Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C]-alpelisiba, $94,5\%$ ukupne primijenjene radioaktivne doze izlučeno je u roku od 8 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je za raspon doza između 30 i 450 mg farmakokinetika u stanju sitosti linearna u odnosu na dozu i vrijeme. Nakon višekratnih doza, izloženost alpelisibu (AUC) u stanju dinamičke ravnoteže samo je malo viša nego kod jednokratne doze, uz prosječnu akumulaciju od 1,3 do 1,5 uz režim svakodnevnog doziranja.

Metabolička interakcija

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

U ispitivanju interakcije između lijekova, istodobna primjena ponovljenih doza alpelisiba 300 mg s jednokratnom dozom osjetljivih supstrata CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion), primjenjenih u obliku koktela, pokazala je da ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija. Podaci od supstrata CYP2B6 (bupropion) trebaju se interpretirati s oprezom zbog male veličine uzorka.

U zdravih ispitanika, istodobna primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s ponovljenim dozama alpelisiba 300 mg u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34 % za AUC_{inf} i 19 % za C_{max} , u usporedbi s primjenom samog S-varfarina. To ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod primjene s osjetljivim supstratom CYP3A4 i P-gp-a, everolimusom, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, AUC se povećao za 11,2 %. Ne očekuje se nikakva klinički relevantna promjena kao rezultat interakcije sa supstratima CYP3A4.

Induktori CYP3A4

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod istodobne primjene alpelisiba i rifampina, snažnog induktora CYP3A4, potvrđena je klinički značajna farmakokinetička interakcija između alpelisiba i snažnih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Interakcija temeljena na transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, inhibicija transportera organskih aniona OAT3 u bubregu putem alpelisiba (i/ili njegovog metabolita BZG791) ne može se odbaciti u bolesnika pri terapijskoj dozi.

Alpelisib je pokazao samo slabu *in vitro* inhibiciju prema ubikvitarno eksprimiranim efluksnim prijenosnicima (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute* nosač (engl. *solute carrier*) prijenosnicima na ulaznom dijelu jetre (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i *solute* nosač prijenosnicima u bubregu (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Budući da su sistemske koncentracije nevezanog lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (ili koncentracije na ulaznom dijelu jetre) pri terapijskoj dozi i najvećoj podnošljivoj dozi značajno niže od eksperimentalno utvrđenih inhibitornih konstanti nevezanog lijeka ili IC_{50} , inhibicija neće dovesti do kliničke značajnosti. Zbog visokih koncentracija alpelisiba u crijevnom lumenu, učinak na crijevni P-gp i BCRP ne može se u potpunosti isključiti.

Posebne populacije

Učinak dobi, težine i spola

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nema klinički relevantnih učinaka dobi, tjelesne težine ili spola na sistemske izloženosti alpelisibu zbog kojih bi bila potrebna prilagodba doze lijeka Piqray.

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Farmakokinetika lijeka Piqray u djece u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe (65 godina i više)

Od 284 bolesnika koji su primali Piqray u ispitivanju faze III (u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom), 117 bolesnika imalo je ≥ 65 godina, a 34 bolesnika imala su između 75 i 87 godina. Nisu opažene ukupne razlike u izloženosti lijeku Piqray između bolesnika ove dobi i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Rasa/etnička pripadnost

Populacijske farmakokinetičke analize i farmakokinetičke analize iz ispitivanja faze I u japanskih bolesnika s rakom pokazale su da nema klinički relevantnih učinaka etničke pripadnosti na sistemsku izloženost lijeku Piqray.

Farmakokinetički parametri na temelju analize bez odjeljaka (engl. *non-compartmental*) nakon jednokratne i višekratnih dnevnih doza lijeka Piqray za japanske bolesnike bili su vrlo slični onima prijavljenim u bjelačkoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 117 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} 60 \text{ do } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} 60 \text{ do } < 90 \text{ ml/min}$) i 45 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} 30 \text{ do } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo učinka na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkog ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, umjereno i teško oštećenje funkcije jetre imalo je zanemariv učinak na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2). Srednja vrijednost izloženosti za alpelisib povećala se 1,26 puta u bolesnika s teškim (omjer srednjih geometrijskih vrijednosti: 1,00 za C_{max} ; 1,26 za $\text{AUC}_{\text{last}}/\text{AUC}_{\text{inf}}$) oštećenjem funkcije jetre.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 230 bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom, 41 bolesnika s blagim oštećenjem jetre i nijednog bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, a koja dodatno podupire nalaze iz posebnog ispitivanja oštećenja jetre, blago i umjereno oštećenje jetre nije imalo učinak na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Većina opaženih učinaka alpelisiba bila je povezana s farmakološkom aktivnošću alpelisiba kao p110 α -specifičnog inhibitora PI3K puta, kao što je utjecaj na homeostazu glukoze koji rezultira hiperglikemijom te rizik od povišenog krvnog tlaka. Koštana srž i limfoidno tkivo, gušterača i neki reproduktivni organi u oba spola bili su glavni ciljni organi za štetne događaje. Učinci na koštanoj srži i limfoidno tkivo uglavnom su bili reverzibilni nakon prestanka liječenja. Učinci na gušteraču i reproduktivne organe nisu se potpuno povukli, ali su pokazali tendenciju povlačenja. U eksplorativnim ispitivanjima u štakora pronađen je dokaz upalnih promjena kože.

Kardiovaskularna sigurnosna farmakologija

In vitro inhibicija hERG kanala (IC_{50} od $9,4 \mu\text{M}$) pokazala se pri koncentracijama ~ 13 puta višim od izloženosti u ljudi, pri preporučenoj dozi od 300 mg/dan. Nije uočen nikakav relevantan elektrofiziološki učinak u pasa.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Rezultati standardnih *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti s alpelisibom bili su negativni. Alpelisib nije bio genotoksičan u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod štakora s integriranom mikronukleusnom analizom do razina izloženosti otprilike dvostruko većim od procjenjene izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi od 300 mg.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tijekom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost. U štakora i kunića su nakon prenatalne izloženosti alpelisibu opažene povećane incidencije pred- i postimplantacijskih gubitaka, smanjene fetalne težine i povećane incidencije fetalnih abnormalnosti (povećani moždani ventrikul, smanjena osifikacija kostiju i malformacije skeleta) počevši od izloženosti nižih od onih u ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi od 300 mg, što upućuje na potencijalni klinički značaj.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opaženi su štetni događaji u reproduktivnim organima, kao što su vaginalna ili uterina atrofija i varijacije estrusnog ciklusa u štakora, smanjenja težine prostate i testisa u štakora i pasa te atrofija prostate u pasa pri klinički relevantnim dozama na temelju AUC-a.

U ispitivanjima plodnosti provedenim u mužjaka i ženki štakora uočeni su slični učinci na plodnost. U ženki su opaženi povećani pre- i post-implantacijski gubici, što je dovelo do smanjenog broja implantacijskih mjesta i živih embrija, pri razinama izloženosti (AUC) otprilike dvostruko većim od one pri preporučoj dozi od 300 mg u ljudi. U mužjaka, plodnost i reproduktivna sposobnost, uključujući broj spermija i parametre pokretljivosti, nisu bili zahvaćeni pri razinama izloženosti otprilike dvostruko većim od procjenjene izloženosti (AUC) u ljudi pri preporučenoj dozi od 300 mg. Međutim, pri razinama izloženosti (AUC) od ili ispod preporučene doze od 300 mg u ljudi, smanjila se težina pomoćnih žlijezda (sjemenih kanalića, prostate) što je mikroskopski koreliralo s atrofijom prostate i/ili smanjenom sekrecijom iz sjemenih kanalića.

Fototoksičnost

In vitro test fototoksičnosti na staničnoj liniji mišjih fibroblasta, Balb/c 3T3, nije utvrdio relevantan fototoksični potencijal za alpelisib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
manitol
natrijev škroboglikolat
hipromeloza
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/Alu (polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen/aluminij) blister zatvoren u blister kartici koja sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Piqray 50 mg i 200 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 28 filmom obloženih tableta (14 od 50 mg i 14 od 200 mg) ili 56 filmom obloženih tableta (28 od 50 mg i 28 od 200 mg).

Višestruka pakiranja sadrže 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56, od kojih se svako sastoji od 28 tableta od 50 mg i 28 tableta od 200 mg).

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

Višestruka pakiranja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta.

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Pakiranja sadrže 14 ili 28 filmom obloženih tableta.

Višestruka pakiranja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpnja 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Piqray u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program za cilj ima povećati svijest i dati informacije o znakovima i simptomima teške hiperglikemije, uključujući ketoacidozu, te o tome kako ih zbrinuti.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Piqray na tržištu, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Piqray imaju pristup/dobiju materijale za edukaciju liječnika.

Materijali za edukaciju liječnika trebaju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS) ili ketoacidozom, bila je uočena u bolesnika liječenih lijekom Piqray. Neki slučajevi ketoacidoze sa smrtnim ishodom su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

- **Prije početka liječenja**

- Piqray je povezan s povećanim rizikom od hiperglikemije.
- Bolesnici koji su pod većim rizikom (dijabetičari, preddijabetičari, vrijednost glukoze u plazmi natašte > 250 mg/dl, BMI ≥ 30 , ili dob ≥ 75 godina) trebaju se posavjetovati sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.
- Napraviti pretragu za glukozu u plazmi natašte i HbA1c te optimizirati bolesnikovu razinu glukoze u krvi prije početka liječenja alpelisibom.
- Savjetovati bolesnike oko rizika od hiperglikemije, potrebe za promjenama u načinu života, znakova i simptoma hiperglikemije (npr. pojačana žeđ, mokrenje češće nego inače ili obilnije nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine; poteškoće s disanjem, glavobolja, mučnina, povraćanje) i oko važnosti hitnog obavješćavanja zdravstvenog radnika u slučaju pojave simptoma.

- **Tijekom liječenja**

- Slijediti raspored praćenja glukoze natašte prema sažetku opisa svojstava za Piqray. Imajte na umu da se rasporedi razlikuju za bolesnike s čimbenicima rizika i bez njih.
- U slučaju hiperglikemije slijediti tablicu za prilagodbu doze i zbrinjavanje kod hiperglikemije prema sažetku opisa svojstava lijeka za Piqray.
- Prilikom započinjanja antidijabetičke terapije, potrebno je razmotriti moguće interakcije s drugim lijekovima.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 150 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta

Pakiranje za 14 dana za **dnevnu dozu od 300 mg.**

56 tableta

Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 300 mg.**

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/001	28 filmom obloženih tableta od 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmom obloženih tableta od 150 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 150 MG (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 150 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) tableta
3x pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 300 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/003

168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta
od 150 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 150 MG
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 150 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

56 tableta
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 300 mg**.
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/003

168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta
od 150 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 150 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite obje tablete u obojenom redu odmah nakon obroka u naznačeni dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 tableta

Pakiranje za 14 dana za **dnevnu dozu od 200 mg.**

28 tableta

Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 200 mg.**

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/007	14 filmom obloženih tableta od 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 filmom obloženih tableta od 200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 200 MG (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 84 (3 pakiranja od 28) tableta
3x pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 200 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/009

84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta
od 200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 200 MG
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 200 mg**.
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1455/009

84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta
od 200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Piqray 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 200 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite jednu tabletu odmah nakon obroka u naznačeni dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 50 MG I 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 tableta od 50 mg
14 tableta od 200 mg
Pakiranje za 14 dana za **dnevnu dozu od 250 mg.**
28 tableta od 50 mg
28 tableta od 200 mg
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 250 mg.**

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/004

14 filmom obloženih tableta od 50 mg +
14 filmom obloženih tableta od 200 mg
28 filmom obloženih tableta od 50 mg +
28 filmom obloženih tableta od 200 mg

EU/1/20/1455/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG I 200 MG (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje:
84 (3 pakiranja od 28) tableta od 50 mg
84 (3 pakiranja od 28) tableta od 200 mg
3x pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 250 mg**.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/006

84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta od 50 mg
+ 84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta od
200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA KOJE SADRŽI TABLETE OD 50 MG I 200 MG (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ili 200 mg alpelisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 tableta od 50 mg
28 tableta od 200 mg
Pakiranje za 28 dana za **dnevnu dozu od 250 mg.**
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1455/006

84 filmom obložene tablete od 50 mg + 84 filmom
obložene tablete od 200 mg (3 pakiranja od 28 + 28)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER KARTICA PAKIRANJA KOJA SADRŽE TABLETE OD 50 MG I 200 MG

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg tablete
Piqray 200 mg tablete
alpelisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Uzmite obje tablete u obojenom redu odmah nakon obroka u naznačeni dan.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 150 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete
alpelisib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Piqray i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Piqray
3. Kako uzimati Piqray
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Piqray
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Piqray i za što se koristi

Što je Piqray

Piqray sadrži djelatnu tvar alpelisib koji pripada skupini lijekova zvanih inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K).

Za što se Piqray koristi

Piqray se koristi za liječenje postmenopauzalnih žena, i muškaraca, s vrstom raka dojke koji se naziva uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonski receptor (HR) i negativan na receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2). Piqray se koristi u kombinaciji s fulvestrantom, hormonalnom terapijom protiv raka, u bolesnika čiji rak nije reagirao na druge hormonske terapije i koji imaju određene promjene (mutacije) u genu koji se naziva PIK3CA.

Liječnik će Vam uzeti uzorak krvi i/ili tumorskog tkiva, koji će se testirati na te PIK3CA mutacije. Ako je nalaz pozitivan, Vaš rak će vjerojatno reagirati na liječenje lijekom Piqray.

Kako Piqray djeluje

Piqray djeluje tako da blokira učinke enzima zvanih fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K). Ti enzimi pomažu stanicama raka da rastu i množe se. Blokirajući njihovo djelovanje, Piqray može usporiti rast i širenje raka te pomoći uništiti stanice raka.

Ako imate pitanja o tome kako Piqray djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Piqray

Pažljivo pratite sve upute svog liječnika jer se one mogu razlikovati od općenitih informacija u ovoj uputi. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Nemojte uzimati Piqray

- ako ste alergični na alpelisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da ste alergični, upitajte svog liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Piqray.

Ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas prije nego uzmete Piqray, obratite se liječniku ili ljekarniku:

- ako imate ili ste ikada imali visoke razine šećera u krvi ili šećernu bolest (ili znakove visokih razina šećera, kao što su pretjerana žeđ i suha usta, potreba za učestalijim mokrenjem u odnosu na inače, stvaranje većih količina mokraće nego inače, umor, mučnina, pojačani apetit uz gubitak težine).
- ako ste ikada imali Stevens-Johnsonov sindrom (SJS, vrlo ozbiljna reakcija sa simptomima nalik gripi i bolnim osipom koji zahvaća kožu, usta, oči i spolne organe), multiformni eritem (EM, kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži, koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svijetlije crvenim prstenovima), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS, kožna reakcija u kombinaciji s vrućicom, oticanjem lica, povećanim limfnim čvorovima i oštećenjem bubrega ili jetre) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN, ozbiljna kožna reakcija uz crvenu kožu, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, uz vrućicu ili bez nje, osip).
- ako imate tešku bolest kostiju koja zahvaća čeljust (osteonekroza čeljusti).

Ako ste bilo što od sljedećeg odnosi na Vas tijekom liječenja lijekom Piqray, odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- Osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica ili grla, plava boja usana, jezika ili kože (mogući znakovi teških alergijskih reakcija).
- Nove ili promjene postojećih tegoba s disanjem kao što je otežano ili bolno disanje, kašalj, ubrzano disanje, plava boja usana, jezika ili kože, štucanje (mogući znakovi neinfektivnog pneumonitisa ili upale pluća).
- Pojačana žeđ i suha usta, mokrenje učestalije nego inače, umor, pojačani apetit uz gubitak težine, zbunjenost, mučnina, povraćanje, dah koji miriše na voće, otežano disanje i suha ili zarumenjena koža, što mogu biti znakovi povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija) i povezanih komplikacija.
- Osip, crvenilo kože, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, ponekad uz vrućicu (mogući znakovi jednog od sljedećih kožnih oboljenja: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (EM), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)).
- Novi ili pogoršani simptomi u Vašim ustima (kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, nezacjeljivanje afti ili iscjedak).
- Teški proljev ili teški bolovi u trbuhu ili stolica sa sluzi ili krvi, što mogu biti znakovi upale crijeva (kolitis).

Liječnik će možda morati liječiti te simptome, privremeno prekinuti Vaše liječenje, smanjiti Vam dozu ili trajno obustaviti Vaše liječenje lijekom Piqray.

Krvne pretrage prije i tijekom Vašeg liječenja lijekom Piqray

Vaš će liječnik obaviti krvne pretrage prije i redovito tijekom liječenja lijekom Piqray kako bi pratio šećer u Vašoj krvi. Na temelju nalaza, liječnik će poduzeti sve potrebne mjere, kao što je propisivanje lijeka za snižavanje razina šećera u krvi. Prema potrebi, Vaš liječnik može odlučiti da će privremeno prekinuti liječenje lijekom Piqray ili smanjiti Vam dozu lijeka Piqray da bi se smanjio Vaš šećer u krvi. Liječnik također može odlučiti trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.

Redovito obavljajte provjere šećera u krvi prije nego započnete liječenje, tijekom liječenja i nakon prestanka liječenja lijekom Piqray.

- Liječnik će Vam reći točno kada i gdje morate obavljati krvne pretrage. Liječenje lijekom Piqray može se započeti samo ako testovi pokazuju da imate primjerene razine šećera u krvi. Razlog tome je što Piqray može povisiti šećer u krvi (hiperglikemija), što bi moglo biti ozbiljno i zahtijevati liječenje. Samo redovite krvne pretrage natašte mogu pomoći liječniku da utvrdi razvija li se kod Vas hiperglikemija.
- Liječnik će Vam točno reći kad i gdje trebate napraviti pretrage šećera u krvi. To će biti potrebno češće u prva 4 tjedna liječenja i osobito u prva 2 tjedna liječenja lijekom Piqray. Nakon toga morate obavljati krvne pretrage najmanje jednom mjesečno, ovisno o razinama šećera u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Piqray nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Piqray

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To osobito uključuje:

- eltrombopag, lijek koji se koristi za liječenje sniženog broja trombocita
- lijekove koji se koriste za liječenje raka dojke (kao što su lapatinib ili ribociklib)
- everolimus, apalutamid, enzalutamid i mitotan, lijekovi koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka
- pantoprazol, lijek koji se koristi za liječenje žgaravice i smanjenje količine kiseline koja se stvara u Vašem želucu
- midazolam, lijek koji se koristi za sedaciju ili poremećaje spavanja
- rifampicin, lijek za liječenje tuberkuloze i nekih drugih ozbiljnih infekcija
- karbamazepin i fenitoin, lijekove koji se koriste za liječenje napadaja ili konvulzija
- gospinu travu, biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije i drugih stanja
- enkorafenib, lijek koji se koristi za liječenje određene vrste raka kože
- varfarin, lijek koji se koristi za sprečavanje zgrušavanja krvi

Ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od prethodno navedenih lijekova, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Piqray ne smiju uzimati žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne ili žene koje doje. Piqray može naškoditi nerođenom djetetu. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Žene ne smiju dojititi tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon posljednje doze lijeka Piqray. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima uzimanja lijeka Piqray tijekom trudnoće ili dojenja.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, Vaš liječnik će isključiti mogućnost postojanja trudnoće prije nego započnete liječenje lijekom Piqray. To može uključivati obavljanje testa na trudnoću.

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Piqray. Upitajte svog liječnika o primjerenim metodama. Ako mislite da biste mogli biti trudni nakon početka liječenja lijekom Piqray, odmah obavijestite svog liječnika.

Tijekom liječenja i još najmanje 1 tjedan nakon prestanka liječenja, bolesnici muškog spola moraju koristiti kondom tijekom spolnog odnosa s partnericom koja može zatrudnjeti. Ako partnerica muškog bolesnika sumnja na trudnoću u tom razdoblju, odmah mora obavijestiti liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje lijekom Piqray može izazvati umor ili zamagljeni vid. Stoga morate biti oprezni kada upravljate vozilima ili strojevima tijekom Vašeg liječenja lijekom Piqray.

Piqray sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Piqray

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Piqray uzimati

Uobičajena početna doza lijeka Piqray je 300 mg jedanput na dan. Vaš liječnik će odabrati ispravnu dozu za Vas.

Ovisno o propisanoj dozi, broj tableta koje morate uzimati je sljedeći:

- doza od 300 mg: dvije tablete od 150 mg
- doza od 250 mg: jedna tableta od 200 mg i jedna tableta od 50 mg
- doza od 200 mg: jedna tableta od 200 mg

Ovisno o tome kako Vaše tijelo reagira na liječenje lijekom Piqray, liječnik će možda htjeti prilagoditi Vašu dozu lijeka Piqray. Vrlo je važno da slijedite upute svog liječnika. Ako imate određene nuspojave, liječnik Vam može reći da uzimate nižu dozu, da prekinete liječenje na neko vrijeme ili da trajno prekinete liječenje.

Liječnik će odrediti koju dozu fulvestranta morate primiti i kada ju morate primiti.

Kada uzimati Piqray

Piqray tablete isporučuju se u pakiranjima koja sadrže blister kartice. Svaka blister kartica pokazuje tabletu(e) koju(e) morate uzeti svakoga dana u tjednu. Slijedite upute na blister kartici.

Uzimajte Piqray jedanput na dan, odmah nakon obroka. Uzimanje lijeka Piqray u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti svoj lijek.

Kako uzimati Piqray

Piqray tablete moraju se progutati cijele, ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smiju se uzimati jer onda možda nećete uzeti cijelu dozu.

Ako povratite nakon što uzmete Piqray tabletu(e), nemojte uzeti novu(e) tabletu(e) prije Vaše sljedeće doze prema rasporedu.

Koliko dugo treba uzimati Piqray

Uzimajte Piqray sve dok Vam liječnik kaže da ih morate uzimati.

Ovo je dugotrajno liječenje koje će možda trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Piqray, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Piqray nego što ste trebali

U osoba koje su uzele previše Piqray tableta pojavili su se učinci koji su poznate nuspojave lijeka Piqray, uključujući visoke razine šećera u krvi, mučninu, umor i osip. Ako slučajno uzmete previše tableta ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, odmah se javite liječniku ili bolnici za savjet. Možda će biti potrebna liječnička pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Piqray

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Piqray, možete je uzeti odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, preskočite dozu za taj dan. Idući dan uzmite dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Piqray

Prestanak liječenja lijekom Piqray može dovesti do pogoršanja Vašega stanja. Nemojte prestati uzimati Piqray osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Piqray, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke bi nuspojave mogle biti ozbiljne

Ako dobijete bilo kakve ozbiljne nuspojave, **prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika.**

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Osjećaj pojačane žeđi, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine (mogući simptomi visokih razina šećera u krvi, koje se još nazivaju i hiperglikemija)
- Vrućica, kašalj, curenje nosa, povećani limfni čvorovi, bolni zglobovi, osip, noćno znojenje, gubitak težine (mogući simptomi niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Osip, svrbež, koprivnjača, nedostatak zraka, otežano disanje, piskanje, kašalj, ošamućenost, omaglica, promjene u razinama svijesti, niski krvni tlak, crvenilo kože, oticanje lica i/ili grla, plava boja usana, jezika ili kože (mogući znakovi teških alergijskih reakcija)
- Otežano disanje, glavobolja, mučnina, povraćanje (mogući simptomi stanja koje se naziva ketoacidoza i koje uključuje visoku razinu kiselina u krvi)
- Problemi s disanjem uključujući otežano ili bolno disanje, kašalj, ubrzano disanje, plava boja usana, jezika ili kože, štucanje (mogući simptomi pneumonitisa)
- Rjeđe mokrenje od uobičajenog ili manje količine mokraće nego inače, oticanje u nogama, zglobovima ili oko očiju, umor, smetenost, mučnina, napadaj, bol u prsnom košu (mogući simptomi akutnog zatajenja bubrega)
- Bol, oticanje ili utrnulost čeljusti, osjećaj težine u čeljusti ili klimavost zuba (mogući simptomi osteonekroze čeljusti)
- Osip, crvenilo kože, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože (mogući simptomi multififormnog eritema)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Jaka bol u gornjem dijelu želuca (mogući simptomi pankreatitisa)
- Osip, crvena koža, stvaranje mjehurića na usnama, očima ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica (mogući simptomi Stevens-Johnsonovog sindroma)

Nepoznato (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*):

- Proljev, veći broj pražnjenja crijeva nego uobičajeno, krv u Vašoj stolici ili tamnije obojena stolica, bol ili osjetljivost u području trbuha (mogući simptomi kolitisa, upale crijeva)
- Zbunjenost, suha usta, suha ili zarumenjena koža, mučnina, povraćanje, umor, mokrenje učestalije nego inače, žeđ (mogući znakovi neketotičnog hiperosmolarnog hiperglikemijskog sindroma (NKHHS))
- Oticanje Vašeg lica ili grla i otežano disanje (mogući simptomi angioedema, vrste teške alergijske reakcije)
- Osip, vrućica (mogući simptomi osipa uzrokovanog lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS))
- Crvenilo očiju, bol u očima, osjetljivost na svjetlost, „leteće mušice“ u vidnom polju, zamagljen vid, smanjen vid, mala zjenica (mogući simptomi uveitisa)

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave uključuju one koje su navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*):

- Bolno i učestalo mokrenje (mogući simptomi infekcije mokraćnog sustava)
- Umor, blijeda koža (mogući simptomi anemije, stanja koje uključuje nisku razinu crvenih krvnih stanica)
- Spontano krvarenje ili stvaranje modrica (znakovi niske razine trombocita, koji se još nazivaju krvnim pločicama, u krvi)
- Gubitak apetita
- Glavobolja
- Čudan okus u ustima (disgeuzija)
- Proljev
- Mučnina
- Povraćanje
- Afte ili čirevi u ustima uz upalu desni (stomatitis)
- Bol u trbuhu
- Nadražen želudac, probavne tegobe (dispepsija)
- Osip
- Gubitak kose ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- Svrbež (pruritus)
- Suha koža
- Umor
- Bol, crvenilo i oticanje dišnih puteva ili jednjaka ili genitalne sluznice (upala sluznice)
- Otečene šake, skočni zglobovi ili stopala (periferni edem)
- Vrućica (pireksija)
- Suhoća sluznice
- Smanjenje tjelesne težine
- Smanjena razina kalcija u krvi, što ponekad može dovesti do grčeva (hipokalcijemija)
- Smanjena razina kalija u krvi, povezana s mišićnom slabosti, grčevima u mišićima i/ili poremećenim srčanim ritmom (hipokalijemija)
- Glavobolja, omaglica (mogući simptomi visokog krvnog tlaka)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Dehidracija
- Problemi s usnivanjem (nesanica)
- Suho oko
- Zamućen vid
- Oticanje dijela ili cijele ruke (uključujući prste) ili noge (uključujući nožne prste), osjećaj težine, ograničeni pokreti, nelagoda, zadebljanje kože i opetovane infekcije (mogući simptomi limfedema)
- Zubobolja
- Krvarenje desni, osjetljive ili povećane desni (znakovi upale desni)
- Ispucale i suhe usne (heilitis)
- Bol u zubnom mesu
- Eritem
- Upala kože uz osip (dermatitis)
- Crvenilo i/ili oticanje i moguće ljuštenje na dlanovima ruku i tabanima stopala, koje može biti praćeno osjećajem trnaca i žarećom boli (znakovi sindroma šaka-stopalo)
- Grčevi u mišićima
- Bol u mišićima (mijalgija)
- Generalizirano oticanje (edem)

Tijekom liječenja lijekom Piqray može doći do odstupanja u nalazima nekih krvnih pretraga, kako slijedi:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Visoke razine sljedećih enzima u krvi: gama glutamil transferaze, alanin aminotransferaze, lipaze
- Visoka razina šećera u krvi
- Visoka razina kreatinina i/ili kalcija u krvi
- Niska razina limfocita, trombocita, šećera, hemoglobina i/ili albumina u krvi
- Povećano aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (pokazatelj sposobnosti zgrušavanja krvi)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Visoka razina glikoziliranog hemoglobina u krvi (pokazatelj razine šećera u krvi u proteklih 8 do 12 tjedana)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Piqray

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister kartici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na pakiranju ili ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Piqray sadrži

- Djelatna tvar lijeka Piqray je alpelisib.
- Jedna Piqray 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.
- Jedna Piqray 150 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.
- Jedna Piqray 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, manitol, natrijev škroboglikolat (pogledajte dio 2 „Piqray sadrži natrij“), hipromeloza, magnezijev stearat.
 - Film ovojnica: hipromeloza, željezov oksid crveni i crni (E172), titanijev dioksid (E171), makrogol, talk.

Kako Piqray izgleda i sadržaj pakiranja

Piqray 50 mg filmom obložene tablete su svijetloružičaste, okrugle tablete, s utisnutom oznakom „L7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približan promjer: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmom obložene tablete su blijedocrvene, ovaloidne tablete, s utisnutom oznakom „UL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 14,2 mm (duljina); 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg filmom obložene tablete su svijetlocrvene, ovaloidne tablete, s utisnutom oznakom „YL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 16,2 mm (duljina); 6,5 mm (širina).

Piqray se isporučuje u obliku filmom obloženih tableta u blisterima. Piqray je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

- Pakiranja koja sadrže 50 mg i 200 mg filmom obložene tablete (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 250 mg):
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 14 dana: 28 filmom obloženih tableta (14 od 50 mg i 14 od 200 mg).
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 56 filmom obloženih tableta (28 od 50 mg i 28 od 200 mg).
 - Višestruka pakiranja koja sadrže 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56, od kojih se svako sastoji od 28 tableta od 50 mg i 28 tableta od 200 mg).
- Pakiranja koja sadrže 150 mg filmom obložene tablete (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 300 mg):
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 14 dana: 28 filmom obloženih tableta.
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 56 filmom obloženih tableta.
 - Višestruka pakiranja koja sadrže 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta.
- Pakiranja koja sadrže 200 mg filmom obloženih tableta (za bolesnike koji primaju dnevnu dozu od 200 mg):
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 14 dana: 14 filmom obloženih tableta.
 - Pakiranja koja sadrže terapiju za 28 dana: 28 filmom obloženih tableta.
 - Višestruka pakiranja koja sadrže 84 (3 pakiranja od 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>