I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 50 mg filmtabletta
Piqray 150 mg filmtabletta
Piqray 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Piqray 50 mg filmtabletta

50 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

Piqray 150 mg filmtabletta

150 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

Piqray 200 mg filmtabletta

200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Piqray 50 mg filmtabletta

Világos rózsaszín, kerek, ívelt filmtabletta, metszett élekkel, egyik oldalán „L7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Átmérője kb. 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmtabletta

Halvány vörös, ovális, ívelt filmtabletta, metszett élekkel, egyik oldalán „UL7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Mérete kb. 14,2 mm (hosszúság) × 5,7 mm (szélesség).

Piqray 200 mg filmtabletta

Világos vörös, ovális, ívelt filmtabletta, metszett élekkel, egyik oldalán „YL7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Mérete kb. 16,2 mm (hosszúság) × 6,5 mm (szélesség).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Piqray, fulvesztranttal kombinálva, a hormonreceptor- (HR-)pozitív, humán epidermalis növekedési faktor-receptor 2- (HER2)-negatív, PIK3CA-mutációt mutató, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott postmenopausában lévő nőknél, illetve férfiaknál, a betegség monoterápiás endokrinkezelés utáni progresszióját követően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Piqray-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

A hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeket a tumor- vagy plazmamintákból validált tesztvizsgálattal igazolható PIK3CA-mutáció jelenléte alapján kell kiválasztani. Abban az esetben, ha a mutáció nem mutatható ki a plazmamintából, akkor a daganatszövetben kell vizsgálni, ha az rendelkezésre áll.

Adagolás

A javasolt dózis 300 mg alpelizib (2 × 150 mg filmtabletta), naponta egyszer bevéve, folyamatos kezelésként. A Piqray javasolt maximális napi dózisa 300 mg.

Ha egy dózis kimarad, a szokásos bevétel időpontját követő 9 órán belül, rögtön étkezés után bevehető. Ha több mint 9 óra eltelt, az aznapi dózist ki kell hagyni. A következő napon a dózist a szokásos időpontban kell bevenni. Ha a betegnél hányás jelentkezik a dózis bevétele után, aznap nem szabad újabb adag tablettát bevennie, és másnap a szokásos időpontban és adagolási rend szerint kell a gyógyszer bevételét folytatnia.

A Piqray-t fulvesztranttal együtt kell alkalmazni. A fulvesztrant javasolt dózisa 500 mg, intramuscularisan adva az 1., a 15. és a 29. nap, majd azt követően havonta egyszer. Kérjük, olvassa el a fulvesztrant teljes Alkalmazási előírását.

A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem jelentkezik elfogadhatatlan toxicitás. A tolerabilitás javítása érdekében dózismódosítás válhat szükségessé.

Dózismódosítások
A súlyos, nem tolerálható gyógyszer okozta mellékhatások kezelése érdekében a Piqray adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére és/vagy az adagolás abbahagyására lehet szükség. Amennyiben a gyógyszer okozta mellékhatások okán dóziscsökkentés szükséges, az alkalmazható dóziscsökkentési ajánlásokat az 1. táblázat sorolja fel. Maximálisan 2 dóziscsökkentés javasolt, mely után a betegnek tartósan abba kell hagynia a Piqray-kezelést. A dóziscsökkentés mértékét a legsúlyosabb toxicitás alapján kell meghatározni.

1. táblázat A gyógyszer okozta mellékhatások miatti, javasolt dóziscsökkentési ajánlások[1]

Piqray dózisszint	Dózis és adagolási rend	A tabletták száma és hatáserőssége
Kezdő dózis	300 mg/nap, folyamatosan	2 × 150 mg tabletta
Első dóziscsökkentés	250 mg/nap, folyamatosan	1 × 200 mg tabletta és 1 × 50 mg tabletta
Második dóziscsökkentés	200 mg/nap, folyamatosan	1 × 200 mg tabletta
[1] Pancreatitis esetén csak egy dóziscsökkentés engedélyezett.		

A 2–5. táblázat bizonyos gyógyszer okozta mellékhatásokra vonatkozóan foglalja össze a Piqray adagolásának átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés végleges abbahagyására tett ajánlásokat. A kezelési tervet minden egyes beteg esetében a kezelőorvos klinikai megítélése, ha szükséges a laboratóriumi értékek figyelembe vételével, az egyéni előny/kockázat megítélése alapján határozza meg.

Hyperglykaemia
A hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell és javasolni kell azon betegeknek, akik prediabétesz állapotban vannak, vagy akiknél az éhomi glükózszint (fasting glucose, FG) > 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l, a testtömegindexük (body mass index, BMI) ≥ 30 vagy az életkoruk ≥ 75 év.

Cukorbetegségben szenvedő betegeknél mindig konzultálni kell diabetológussal vagy a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel.

2. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hyperglykaemia esetén

Éhomi vércukorszint (FG) értékek[1]	**Javaslat**
A dózis és az adagolási rend változtatását és egyéb intézkedéseket kizárólag az éhomi plazma- vagy vércukorszint értékek alapján szabad megtenni.	
> ULN* - 160 mg/dl vagy > ULN - 8,9 mmol/l * normálérték felső határa (*upper limit of normal*)	Nem szükséges a Piqray dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása[2].
> 160-250 mg/dl vagy > 8,9–13,9 mmol/l	Nem szükséges a Piqray dózisának a módosítása. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása[2]. Ha az éhomi glükózszint a megfelelő oralis antidiabetikus kezelés mellett 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re[2,3], a Piqray dózisát 1 dózisszinttel csökkenteni kell, és követni kell a különböző éhomi glükózszint értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat.
> 250-500 mg/dl vagy > 13,9-27,8 mmol/l	A Piqray felfüggesztése. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása[2], és további antidiabetikus gyógyszerek, például inzulin[3] 1–2 napig, a hyperglykaemia megszűnéséig történő adása mérlegelendő a klinikailag javallott módon. Intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő (például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció). Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3-5 napon belül ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re csökken, a Piqray adása a következő dózisszinten ismét elkezdhető. Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelés mellett 3--5 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re, akkor a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultáció javasolt. Ha az éhomi glükózszint a megfelelő antidiabetikus kezelést követően 21 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re vagy 8,9 mmol/l-re[2,3], akkor a Piqray-kezelést végleg abba kell hagyni.

> 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l	A Piqray felfüggesztése. A megfelelő antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása[2,3] (intravénás folyadékpótlás és megfelelő kezelés mérlegelendő [például elektrolitzavar / ketoacidosis / hyperosmolaris zavarok miatti intervenció]), 24 órán belüli ismételt ellenőrzés, a klinikailag javallott módon. Ha az éhomi glükózszint ≤ 500 mg/dl-re vagy ≤ 27,8 mmol/l-re csökken, akkor az 500 mg/dl alatti éhomi glükózszint értékekre vonatkozó specifikus ajánlásokat kell követni. Ha az éhomi glükózszint 24 óra után is igazoltan > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l, akkor a Piqray-kezelést végleg abba kell hagyni.

[1] Az éhomi glükózszint a CTCAE 4.03-as verzió szerinti hyperglykaemia fokozat-besorolást tükrözi (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai).

[2] Megfelelő antidiabetikum, például metformin, SGLT2-gátlók vagy inzulinérzékenyítő szerek (például a tiazolidin-dionok vagy dipeptidil peptidáz-4-gátlók) adását kell elkezdeni, és azok alkalmazási előírásában át kell tekinteni az adagolásra és a dózistitrálásra vonatkozó ajánlásokat, valamint a diabetes kezelésére vonatkozó helyi irányelveket is figyelembe kell venni. A III. fázisú klinikai vizsgálatban metformint ajánlottak, az alábbi útmutatás mellett: a metformint napi egyszeri 500 mg dózissal kell elkezdeni. A tolerabilitás alapján a metformin dózisa növelhető, napi kétszeri 500 mg-ra, majd tovább a reggeli mellé adott 500 mg és az esti étkezés mellé adott 1000 mg dózisra, amit szükség esetén további emelés követhet napi kétszeri 1000 mg-ra (lásd 4.4 pont).

[3] A III. fázisú klinikai vizsgálat ajánlása szerint 1–2 napig, a hyperglykaemia megszűnéséig inzulin alkalmazható. Ugyanakkor, tekintettel az alpelizib rövid felezési idejére, valamint arra, hogy a glükózszint a Piqray-kezelés felfüggesztése után várhatóan normalizálódik, az alpelizib-indukálta hyperglykaemiás esetek többségében ez valószínűleg nem szükséges.

A kiinduláskor fennálló cukorbetegség és prediabétesz, a kiinduláskor fennálló ≥ 30-as BMI és a kiinduláskor ≥ 75 éves életkor a hyperglykaemia kockázati tényezőjének bizonyult alpelizibbel kezelt betegeknél. Ezek a kockázati tényezők a bármilyen fokú hyperglykaemiás betegek 74,9%-ánál, míg a 3. vagy 4. fokozatú hyperglykaemiás betegek 84,7%-ánál voltak jelen (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés
Profilaktikusan oralis antihisztamin adása mérlegelendő a Piqray-kezelés elkezdésének időpontjában. Ezenkívül a bőrkiütéssel járó tünetek kezelésére antihisztaminok javasoltak.

A bőrkiütés első tüneteinek megjelenésekor lokális kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni, és szisztémás kortikoszteroidok adása mérlegelendő a közepesen súlyos, súlyos bőrkiütések esetén. A bőrkiütés súlyossága alapján a Piqray adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 3. táblázat is mutatja (lásd 4.8 pont).

3. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések bőrkiütés esetén

Fokozat[1]	**Javaslat**
Minden fokozat	Bőrgyógyásszal történő konzultációt minden esetben mérlegelni kell.
1. fokozat (A testfelszín < 10%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Piqray dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid-kezelés elkezdése. A tünetek kezelése érdekében oralis antihisztamin-kezeléssel történő kiegészítés mérlegelendő. Amennyiben az aktív bőrkiütés 28 napon belül a megfelelő kezelés ellenére sem javul, kis dózisú szisztémás kortikoszteroiddal kell kiegészíteni a kezelést.
2. fokozat (A testfelszín 10–30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	Nem szükséges a Piqray dózisának a módosítása. Lokális kortikoszteroid- és oralis antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása. Kis dózisú szisztémás kortikoszteroid-kezelés mérlegelendő. Amennyiben a bőrkiütés 10 napon belül ≤ 1. fokozatúvá javul, a szisztémás kortikoszteroid elhagyható.
3. fokozat (pl. gyógyszeres kezelésre nem reagáló, súlyos bőrkiütés) (A testfelszín > 30%-át érinti, aktív cutan toxicitás mellett)	A Piqray felfüggesztése, amíg a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá nem javul. Lokális/szisztémás kortikoszteroid- és antihisztamin-kezelés elkezdése vagy intenzifikálása. Amint a bőrkiütés ≤ 1. fokozatúvá javult, a Piqray adását újra kell kezdeni eggyel alacsonyabb dózisszinten.
4. fokozat (például súlyos bullosus, hólyagokkal járó vagy hámló bőrbetegségek) (a testfelszín bármilyen %-át érinti, extensiv felülfertőzéssel jár, aminek kezelésére intravénás antibiotikum javallott; életveszélyes következményei vannak)	A Piqray adását végleg abba kell hagyni.

[1] A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás

Hasmenés vagy colitis

4. táblázat Dózismódosítás és egyéb intézkedések hasmenés vagy colitis esetén

Fokozat[1]	**Javaslat**
1. fokozat	Nem szükséges a Piqray dózisának módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és klinikailag javallott módon monitorozni.
2. fokozat[2]	Fel kell függeszteni a Piqray adagolását. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, és klinikailag javallott módon monitorozni. Ha a hasmenés vagy colitis ≤ 1. fokozatúra javul, ezt követően a Piqray adását ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdeni. Kiújuló, ≥2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén fel kell függeszteni a Piqray adagolását, amíg ≤ 1. fokozatúra nem javul; ezt követően a Piqray adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdeni.
3. fokozat[2,3]	Fel kell függeszteni a Piqray adagolását. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, és klinikailag javallott módon monitorozni. Ha a hasmenés vagy colitis ≤ 1. fokozatúra javul, ezt követően a Piqray adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdeni.
4. fokozat[2,3]	A Piqray adását végleg abba kell hagyni.

[1] A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás.
[2] Ha az esemény ≥ 2. fokozatú, meg kell fontolni kiegészítő kezelés, például szteroidok alkalmazását.
[3] A betegeket ezenkívül a helyi kezelési standard szerint kell kezelni, beleértve az elektrolitok monitorozását, hányáscsillapító és hasmenés elleni gyógyszerek adását, és/vagy folyadék- és elektrolitpótlást, ahogy az klinikailag javallott.

Egyéb toxicitások

5. táblázat Dózismódosítás és más intézkedések egyéb toxicitások esetén (kivéve a hyperglykaemiát, a bőrkiütést és a hasmenést vagy colitist)

Fokozat[1]	**Javaslat**
1. vagy 2. fokozatú	Nem szükséges a Piqray dózisának a módosítása. Megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni, és klinikailag javallott módon monitorozni[2,3].
3. fokozat	Fel kell függeszteni a Piqray adagolását, amíg ≤ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Piqray adását eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdeni[2].
4. fokozat	A Piqray adását végleg abba kell hagyni[3].

[1] A CTCAE 5.0 verziója szerinti osztályozás
[2] 2. és 3. fokozatú pancreatitis esetén a Piqray adagolásának felfüggesztése, amíg a pancreatitis ≤ 1. fokozatúra nem javul, ezt követően a Piqray adását a következő, alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdeni. Csak egy dóziscsökkentés engedélyezett. Ha a toxicitás visszatér, akkor a Piqray adását végleg abba kell hagyni.
[3] Az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése esetén fel kell függeszteni a Piqray adagolását, amíg ≤ 1. fokozatúra nem javul. Ha ≤ 14 nap alatt rendeződik, az adagolást ugyanazon a dózisszinten kell ismét elkezdeni, ha pedig csak > 14 nap alatt rendeződik, akkor eggyel alacsonyabb dózisszinten kell ismét elkezdeni az adagolást.

Különleges betegcsoportok
Idősek
A 65 éves vagy idősebb betegeknél nem szükséges az adagolási rend módosítása (lásd 5.2 pont). Korlátozott adatok állnak rendelkezésre ≥ 75 éves betegeknél, különös tekintettel a ≥ 85 éves betegekre.

Vesekárosodás
Populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel a Piqray-jel nincs tapasztalat ebben a populációban.

Májkárosodás
Egy, a májkárosodás hatásait nem daganatos, májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál megfigyelő vizsgálat alapján az enyhén, közepes fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (sorrendben Child-Pugh A, B vagy C stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Piqray biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Piqray szájon át történő alkalmazásra való. A tablettát egészben kell lenyelni. A lenyelés előtt nem szabad a tablettát összerágni, összetörni vagy kettévágni. Az eltört, megrepedt vagy más módon sérült tablettákat nem szabad bevenni.

A tablettát közvetlenül étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fulvesztrant

Tekintve hogy az előzetesen fulvesztrantot kapó betegcsoport esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n = 39, CBYL719X2101 vizsgálat), ebben a populációban a hatásosság nem tekinthető megalapozottnak (lásd 5.1 pont).

Túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)

A Piqray-jel kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókról (beleértve az anaphylaxiás reakciót, az anaphylaxiás shockot és az angiooedemát is) számoltak be, amik többek között a következő tünetekben manifesztálódtak: dyspnoe, rohamokban jelentkező kipirulás, bőrkiütés, láz vagy tachycardia (lásd 4.8 pont). A Piqray adását fel kell függeszteni és végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél súlyos túlérzékenységi reakciók jelentkeznek. Azonnal megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Súlyos bőrreakciók

Az alpelizib alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókról számoltak be. A III. fázisú klinikai vizsgálatban 1 betegnél (0,4%) számoltak be Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS) és 3 betegnél (1,1%) erythema multiforméról (EM). A forgalomba hozatalt követően, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) számoltak be (lásd 4.8 pont).

A kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében súlyos bőrreakció szerepel.

A betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók okozta jelekről és tünetekről (például a lázas prodromáról, az influenzaszerű tünetekről, a nyálkahártya-léziókról vagy a progresszív bőrkiütésről). Ha a súlyos bőrreakciók okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek, a Piqray adását meg kell szakítani, amíg a reakciók etiológiáját meghatározzák. Bőrgyógyásszal történő konzultáció javasolt.

Ha a súlyos bőrreakció megerősítésre kerül, akkor a Piqray alkalmazását végleg abba kell hagyni. Nem szabad újra elkezdeni azoknál a betegeknél, akiknél az előbb felsorolt, súlyos bőrreakciókat észlelik. Ha a súlyos bőrreakció nem kerül megerősítésre, a Piqray-kezelés felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 3. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Hyperglykaemia

A Piqray-jel kezelt betegeknél súlyos, néhány esetben hyperglykaemiás hyperosmolaris nem ketotikus szindrómával (HHNKS) vagy ketoacidosissal társult hyperglykaemiát figyeltek meg. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak végzetes kimenetelű ketoacidosis néhány esetéről.

A III. fázisú klinikai vizsgálatban a hyperglykaemia gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknél, akiknél a szűréskor cukorbetegséget (12-ből 0 főnél [0%] 1–2. fokozatú, 12-ből 10 főnél [83,3%] 3–4. fokozatú), prediabéteszt (159-ből 43 főnél [27,0%] 1–2. fokozatú, 159-ből 77 főnél [48,4%] 3–4. fokozatú) vagy ≥ 30-as BMI-t (74-ből 14 főnél [18,9%] 1–2. fokozatú,–74-ből 38 főnél [51,4%] 3–4. fokozatú) észleltek, vagy az életkoruk ≥ 75 év volt (34-ből 6 főnél [17,6%] 1–2. fokozatú, 34-ből 19 főnél [55,9%] 3–4. fokozatú).

Mivel a hyperglykaemia a kezelés elkezdése után gyorsan jelentkezhet, ezért az első 4 héten gyakori önellenőrzés javasolt, különösen a kezelés első 2 hetében, a klinikailag javallott módon. A 6. táblázat az éhomi vércukorszint ellenőrzésére egy konkrét monitorozási tervjavaslatot tartalmaz.

A III. fázisú klinikai vizsgálatban azok a betegek, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepelt, a Piqray-kezelés alatt intenzifikált antidiabetikus gyógyszeres kezelést kaptak.

Minden beteget oktatni kell azokra az életmódváltoztatásokra, amelyek csökkenthetik a hyperglykaemiát (például a diétás megszorításokra és a testmozgásra).

6. táblázat Az éhomi vércukorszint monitorozási terve

<table>
<tr><th></th><th>Az éhomi vércukorszint és a HbA_{1c}-szint monitorozásának javasolt terve minden, Piqray-jel kezelt beteg esetében</th><th>Az éhomi vércukorszint és a HbA_{1c}-szint monitorozásának javasolt terve a Piqray-jel kezelt diabéteszes, prediabéteszes, ≥ 30-as BMI értékkel rendelkező vagy ≥ 75 éves betegeknél</th></tr>
<tr><td>A Piqray-kezelés elkezdése előtt, a szűrés alkalmával</td><td colspan="2">ellenőrizze az éhomi plazmaglükóz - és HbA_{1c}-szintet, és optimalizálja a beteg vércukorszintjét (lásd 2. táblázat).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">A Piqray-kezelés elkezdése után</td><td colspan="2">monitorozza az éhomi glükózszintet a kezelés megkezdése utáni 1., 2., 4., 6. és 8. héten, azt követően pedig havonta.</td></tr>
<tr><td>a beteg rendszeresen ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét, nagyobb gyakorisággal az első 4 héten, de különösen a kezelés első 2 hetében, egy egészségügyi szakember utasításai szerint*.</td><td>a beteg a kezelés első két hete alatt naponta ellenőriztesse/ellenőrizze az éhomi vércukorszintjét. Utána – egy egészségügyi szakember utasításai szerint* – folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását a hyperglykaemia megfelelő kezeléséhez szükséges gyakorisággal.</td></tr>
<tr><td colspan="2">a HbA_{1c}-szintet 4 heti kezelés után, azt követően pedig 3 havonta kell ellenőrizni.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ha a Piqray-kezelés elkezdése után hyperglykaemia alakul ki</td><td colspan="2">rendszeresen monitorozza az éhomi vércukorszintet, a helyi kezelési standardnak megfelelően, és legalább addig, amíg az éhomi vércukorszint a normális szintre nem csökken.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Az antidiabetikus gyógyszerrel történő kezelés alatt folytassa az éhomi vércukorszint monitorozását 8 hétig hetente legalább egyszer, majd ezt követően kéthetente egyszer, valamint monitorozza az éhomi vércukorszintet egy, a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakember utasításai szerint.</td></tr>
<tr><td colspan="3">* A vércukorszint ellenőrzéseket az orvos belátása szerint kell elvégezni, a klinikailag javallott módon.</td></tr>
</table>

A betegeket tájékoztatni kell a hyperglykaemia okozta jelekről és tünetekről (ilyen például a fokozott szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a megszokottnál nagyobb mennyiségű vizelet és a fogyás melletti megnövekedett étvágy).

A 191 hyperglykaemiás beteg 86,9%-át (166/191) kezelték antidiabetikus gyógyszerrel és 75,9%-uk (145/191) jelentette, hogy metformint szed önmagában vagy egy másik antidiabetikus gyógyszerrel együtt (pl. inzulinnal, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlókkal, SGLT2-gátlókkal és szulfonilureákkal).

Orális antidiabetikus gyógyszert 154 beteg esetében alkalmaztak. Ezen 154 beteg közül 17-en (11,0%) hagyták abba a vizsgálati kezelést hyperglykaemia miatt. Ötvenhat betegnél alkalmaztak egyidejűleg inzulinkezelést is; közülük 13-an (23,2%) hagyták abba a vizsgálati kezelést hyperglykaemia miatt.

A 164 ≥ 2. fokozatú hyperglykaemiás beteg közül 157-nek az állapota legalább 1 fokozattal javult, az első eseménytől a javulásig eltelt idő mediánja 8 nap volt (95%-os CI: 8–10 nap).

Azon betegek esetében, akiknél az éhomi plazmaglükózszint emelkedett volt, és a Piqray abbahagyása után folytatták a fulvesztrant-kezelést (n = 61), az éhomi plazmaglükózszint 93,4%-uknál (n = 57) visszatért a kiindulási (normál) szintre.

A Piqray biztonságosságát 1-es típusú és kezeletlen 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, mivel ezeket a betegeket kizárták a III. fázisú klinikai vizsgálatból. Azok a betegek, akiknek a kórtörténetében 2-es típusú diabetes szerepelt, részt vehettek a vizsgálatban. Azok a betegek, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepel, intenzifikált diabetes elleni kezelésre lehet szükségük, és szorosan monitorozni kell őket.

A hyperglykaemia súlyossága alapján a Piqray adagolásának felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 2. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Pneumonitis

A Piqray-jel kezelt betegeknél pneumonitisről, többek között annak súlyos eseteiről/akut interstitialis tüdőbetegségről számoltak be a klinikai vizsgálatok során. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről. Azoknál a betegeknél, akiknél újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési tünetek jelentkeznek, vagy feltételezhetően pneumonitis alakult ki, a Piqray-kezelést azonnal meg kell szakítani, és a beteget pneumonitis gyanújával ki kell vizsgálni. A diagnózis felállításakor nem fertőzéses eredetű pneumonitisre kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, köhögés, dyspnoe, vagy a radiológiai vizsgálaton interstitialis infiltrátumok észlelhetők, és akiknél a fertőzést, a neoplasticus elváltozást, mint kiváltó okot, valamint egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A Piqray alkalmazását végleg abba kell hagyni minden olyan betegnél, akinél pneumonitist igazoltak.

Hasmenés vagy colitis

A betegeknél monitorozni kell a hasmenés és a colitis egyéb tüneteit, mint például a hasi fájdalomat és a nyákos vagy véres székletet.

Súlyos hasmenésről és annak klinikai következményeiről, mint például dehydratióról és akut vesekárosodásról számoltak be a Piqray-kezelés alatt, ami megfelelő kezelés mellett megszűnt. A betegek 59,9%-a (n = 170) tapasztalt hasmenést a Piqray-kezelés során. A betegek 7,4%-ánál (n = 21) fordult elő 3. fokozatú hasmenés; 4. fokozatú esetekről nem számoltak be. A 2. és 3. fokozatú hasmenéssel érintett betegek (n = 79) körében a megjelenésig eltelt idő mediánja 54 nap volt (tartomány: 1–1731 nap).

A Piqray dózisát a betegek 6,3%-ánál kellett csökkenteni és a betegek 2,8%-a hagyta abba hasmenés miatt a Piqray alkalmazását. A 170 hasmenéses beteg 65,3%-nál (111/170) kellett hasmenés elleni gyógyszert (pl. loperamidot) alkalmazni a tünetek kezelésére.

A hasmenés vagy a colitis súlyossága alapján a Piqray-kezelés felfüggesztésére, a dózis csökkentésére vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség, amint azt a 4. táblázat is mutatja (lásd 4.2 pont).

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy kezdje meg a hasmenés kezelését, fogyasszon több folyadékot és szóljon a kezelőorvosának, ha a Piqray alkalmazása közben hasmenés vagy colitisre utaló egyéb tünetei alakulnak ki. Colitis esetén ha klinikailag indokolt, megfontolható kiegészítő kezelés, mint például a szteroidok alkalmazása.

Az állkapocs osteonecrosisa

Elővigyázatosság szükséges a Piqray és biszfoszfonátok vagy vagy RANK-ligand-gátlók (például denoszumab) egyidejű vagy egymás utáni alkalmazása esetén. A Piqray-kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiknél korábbi vagy folyamatban lévő biszfoszfonát- vagy denoszumab-kezelés miatt jelenleg is fennáll az állkapocs osteonecrosisa. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy haladéktalanul számoljanak be a Piqray-kezelés alatt jelentkező minden új vagy súlyosbodó szájüregi tünetről (például mozgó fogakról, fájdalomról vagy duzzanatról, nem gyógyuló szájüregi fekélyekről vagy váladékozásról).

Azon betegeknél, akiknél az állkapocs osteonecrosisa kialakul, a szokásos orvosi kezelést kell megkezdeni.

Tünetekkel járó visceralis betegség

Ezen gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták tünetekkel járó visceralis betegségben érintett betegeknél.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerek, amelyek növelhetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Emlőrák-rezisztencia protein (BCRP, breast cancer resistance protein)-inhibitorok
Az alpelizib *in vitro* egy BCRP-szubsztrát. A BCRP érintett az alpelizib hepatobiliaris exportjában és intestinalis szekréciójában, ezért az elimináció alatt a BCRP gátlása a májban és a béltraktusban az alpelizib szisztémás expozíciójának növekedéséhez vezethet. Ezért elővigyázatosság és a toxicitásokra irányuló monitorozás javasolt BCRP-inhibitorok (pl. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol) egyidejű alkalmazása esetén.

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik az alpelizib plazmakoncentrációját

Savcsökkentő szerek
A H2-receptor-antagonista ranitidin egyidejű alkalmazása az egyszeri, 300 mg-os oralis dózisban adott alpelizibbel, enyhén csökkentette az alpelizib biohasznosulását, és csökkentette az alpelizib teljes expozícióját. Alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel jelenlétében, ranitidin mellett, az AUC_{inf} átlagosan 21%-kal, és a C_{max} 36%-kal csökkent. Étel jelenléte nélkül a hatás még kifejezettebb volt, az AUC_{inf} 30%-kal és a C_{max} 51%-kal csökkent ranitidin mellett, a ranitidin egyidejű alkalmazása nélküli éhomi állapothoz képest. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a savcsökkentő szerek, köztük a protonpumpa-inhibitorok, H2-receptor-antagonisták és savlekötők egyidejű alkalmazásának nincs az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt, jelentős hatása. Ennélfogva az alpelizib alkalmazható savcsökkentő szerekkel egyidejűleg, feltéve, hogy az alpelizibet közvetlenül étkezés után veszik be (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-induktorok
Naponta egyszer 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) 7 napon át tartó alkalmazása, majd a 8. napon alpelizib egyszeri 300 mg-os per os dózisával történő egyidejű beadása esetén 38%-kal csökkent az alpelizib C_{max} értéke és 57%-kal csökkent annak AUC-je egészséges felnőtteknél (N = 25). Naponta egyszer 600 mg rifampicin 15 napon át tartó alkalmazása és azzal párhuzamosan naponta egyszer 300 mg alpelizib a 8. naptól a 15. napig tartó alkalmazása esetén az alpelizib dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} értéke 59%-kal, AUC-je pedig 74%-kal csökkent.

Erős CYP3A4-induktor egyidejű alkalmazása esetén csökken az alpelizib AUC-je, ami mérsékelheti az alpelizib hatásosságát. Az alpelizib és erős CYP3A4-induktorok (például apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin, rifampicin, közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazását kerülni kell. Meg kell fontolni egyidejűleg alkalmazandó gyógyszerként olyan alternatív szer alkalmazását, amely nem vagy minimális mértékben indukálja a CYP3A4-et.

Gyógyszerek, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja az alpelizib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok
Nem szükséges a dózis módosítása, amikor az alpelizibet egy CYP3A4-szubsztráttal (például everolimusz, midazolám), CYP2C8-szubsztrátokkal (például repaglinid), CYP2C9-szubsztrátokkal (például warfarin), CYP2C19-szubsztrátokkal (például omeprazol) adják egyidejűleg. CYP2B6-szubsztrátoknál nem észlelték az expozíció számottevő változását alpelizibbel kombinációban történő alkalmazásuk esetén, az eredményeket azonban elővigyázatossággal kell értelmezni az adatok korlátozottsága miatt (lásd 5.2 pont).

Egy gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatban az alpelizib everolimusszal, egy szenzitív CYP3A4-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása megerősítette, hogy az alpelizib és a CYP3A4-szubsztrátok között nincsenek klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatások (az AUC 11,2%-kal emelkedett). Nem észleltek változást az everolimusz-expozícióban 250–300 mg közé eső alpelizib dózisok mellett.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) alpelizibbel történő alkalmazása esetén átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf} és a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához viszonyítva; ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Olyan anyagok, amelyek transzporterek szubsztrátjai
In vitro vizsgálatok alapján az alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) képes gátolni az OAT3 gyógyszertranszporterek, valamint az intestinalis BCRP és P-gp működését. Az alpelizibet elővigyázatossággal kell alkalmazni ezen transzporterek keskeny terápiás indexű, szenzitív szubsztrátjaival kombinálva, ugyanis az alpelizib megnövelheti ezen szubsztrátok szisztémás expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Az alpelizib és a hormonális fogamzásgátlók közötti gyógyszerkölcsönhatás potenciált értékelő klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Piqray alkalmazása férfiak és postmenopausában levő nők esetében javallott. Nem alkalmazható várandós, vagy potenciálisan várandós nők esetében, és a szoptatás időszaka alatt (lásd 4.1 pont).

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A reprodukciós potenciállal bíró nőket tájékoztatni kell, hogy az állatkísérletek és a hatásmechanizmus azt mutatják, hogy az alpelizib káros lehet a fejlődő magzatra nézve. A patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatok igazolták, hogy az alpelizib szájon át történő alkalmazása az organogenesis alatt embryotoxicitást, foetotoxicitást és teratogenitást indukált (lásd 5.3 pont).

Amennyiben reprodukciós potenciállal bíró nők szednek Piqray-t, hatékony fogamzásgátlást (például dupla mechanikus fogamzásgátló módszert) kell alkalmazniuk a kezelés során, és a Piqray-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a szexuális partnere terhes, lehetséges, hogy terhes, vagy aki teherbe eshet, óvszer használata javasolt a Piqray alkalmazása alatt és a kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig.

Kérjük, olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírásának 4.6 pontját.

Terhesség

A Piqray nem javallott és nem alkalmazható terhes nőknél vagy olyan nőknél, akiknél fennáll a terhesség lehetősége (lásd 4.1 pont).

Az alpelizib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Piqray alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A Piqray-kezelés elkezdése előtt tisztázni kell a reprodukciós potenciállal rendelkező nők terhességi státuszát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alpelizib kiválasztódik-e a humán vagy az állati anyatejbe.

A szoptatott csecsemőnél jelentkező súlyos mellékhatások lehetősége miatt javasolt, hogy a nők ne szoptassanak a kezelés alatt és az utolsó Piqray-dózis bevételét követően még legalább 1 hétig.

Termékenység

Az alpelizib fertilitásra gyakorolt hatásait illetően nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok. Állatokkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási és termékenységi vizsgálatok alapján az alpelizib károsíthatja a reprodukciós potenciállal rendelkező férfiak és nők fertilitását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Piqray kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek azt kell javasolni, hogy ha a kezelés ideje alatt fáradtságot vagy homályos látást észlelnek, legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági profil a kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat Piqray plusz fulvesztrant karjába bevont 284 beteg adatain alapszik.

A leggyakoribb, gyógyszer okozta mellékhatás (> 20%-os gyakorisággal jelentették az összevont, mutációval rendelkező és a mutáció nélküli vizsgálati populációban) az emelkedett plazmaglükózszint (79,2%), az emelkedett kreatininszint (68,0%), a hasmenés (59,9%), a csökkent lymphocytaszám (55,6%), az emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint (54,2%), a bőrkiütés (52,1%), a hányinger (46,8%), az anaemia (45,4%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint vagy más néven alanin-aminotranszferázszint (45,1%), a fáradtság (44,0%), az emelkedett lipázszint (43,3%), a csökkent étvágy (37,0%), a stomatitis (30,6%), a hányás (29,6%), a testtömeg-csökkenés (28,2%), a hypocalcaemia (27,8%), a csökkent plazmaglükózszint (27,5%), a megnyúlt aktivált parciális thromboplastinidő (aPTT) (23,9%) és az alopecia (20,4%) volt.

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú, gyógyszer okozta mellékhatás (≥ 2%-os gyakorisággal jelentették) az emelkedett plazmaglükózszint (39,4%), a bőrkiütés (19,4%), az emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint (12,3%), a csökkent lymphocytaszám (9,9%), a hasmenés (7,4%), az emelkedett lipázszint (7,0%), a hypokalaemia (6,7%), a testtömeg-csökkenés (6,0%), a fáradtság (5,6%), az anaemia (5,3%), a hypertonia (5,3%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint vagy más néven alanin-aminotranszferázszint (4,6%), az emelkedett kreatininszint (3,2), a hányinger (2,8%), az állkapocs osteonecrosisa (2,8%), a stomatitis (2,5%), a hypocalcaemia (2,1%), az akut vesekárosodás (2,1%) és a nyálkahártya-gyulladás (2,1%) volt.

A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb, gyógyszer okozta mellékhatás a hyperglykaemia (6,3%), a bőrkiütés (4,2%), a hasmenés (2,8%) és a fáradtság (2,5%) volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A III. fázisú klinikai vizsgálatban és a forgalomba hozatalt követően észlelt, gyógyszer okozta mellékhatások (7. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint kerül megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

7. táblázat A III. fázisú klinikai vizsgálat során és a forgalomba hozatalt követően észlelt, gyógyszer okozta mellékhatások

Gyógyszer okozta mellékhatások	Bármilyen fokozatú (%)		3. vagy 4. fokozatú (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Húgyúti fertőzés[1]	Nagyon gyakori	29 (10,2)	2 (0,7)*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nagyon gyakori	129 (45,4)	15 (5,3)*
Csökkent lymphocytaszám	Nagyon gyakori	158 (55,6)	28 (9,9)
Csökkent thrombocytaszám	Nagyon gyakori	42 (14,8)	3 (1,1)*
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység[2]	Gyakori	12 (4,2)	2 (0,7)*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Emelkedett plazmaglükózszint	Nagyon gyakori	225 (79,2)	112 (39,4)
Csökkent plazmaglükózszint	Nagyon gyakori	78 (27,5)	1 (0,4)
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hypokalaemia	Nagyon gyakori	43 (15,1)	19 (6,7)
Hypocalcaemia	Nagyon gyakori	79 (27,8)	6 (2,1)
Csökkent magnéziumszint	Nagyon gyakori	36 (12,7)	1 (0,4)*
Dehidráció	Gyakori	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidosis[3]	Gyakori	3 (1,1)	3 (1,1)
Hyperglykaemiás hyperosmolaris nem ketotikus szindróma (HHNKS)[#]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek			
Insomnia	Gyakori	22 (7,7)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás	Nagyon gyakori	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusia[4]	Nagyon gyakori	44 (15,5)	1 (0,4)*
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Homályos látás	Gyakori	15 (5,3)	1 (0,4)*
Száraz szem	Gyakori	10 (3,5)	
Uveitis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek			
Hypertonia	Nagyon gyakori	30 (10,6)	15 (5,3)
Lymphoedema	Gyakori	17 (6,0)	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Pneumonitis[5]	Gyakori	5 (1,8)	1 (0,4)*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasmenés	Nagyon gyakori	170 (59,9)	21 (7,4)*
Hányinger	Nagyon gyakori	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis[6]	Nagyon gyakori	87 (30,6)	7 (2,5)*
Hányás	Nagyon gyakori	84 (29,6)	2 (0,7)*
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	53 (18,7)	4 (1,4)*
Dyspepsia	Nagyon gyakori	33 (11,6)	
Fogfájás	Gyakori	13 (4,6)	1 (0,4)*
Fogínygyulladás	Gyakori	11 (3,9)	1 (0,4)*
Ínyfájdalom	Gyakori	11 (3,9)	
Cheilitis	Gyakori	8 (2,8)	
Pancreatitis	Nem gyakori	1 (0,4)	1 (0,4)
Colitis[#]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert

Gyógyszer okozta mellékhatások	Bármilyen fokozatú (%)		3. vagy 4. fokozatú (%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Bőrkiütés[7]	Nagyon gyakori	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopecia	Nagyon gyakori	58 (20,4)	
Pruritus	Nagyon gyakori	54 (19,0)	2 (0,7)*
Száraz bőr[8]	Nagyon gyakori	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erythema[9]	Gyakori	19 (6,7)	2 (0,7)*
Dermatitis[10]	Gyakori	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	Gyakori	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Gyakori	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens–Johnson-szindróma	Nem gyakori	1 (0,4)	1 (0,4)*
Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)[#]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Angiooedema[#]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Izomspasmus	Gyakori	23 (8,1)	
Myalgia	Gyakori	20 (7,0)	1 (0,4)*
Az állkapocs osteonecrosisa	Gyakori	16 (5,6)	8 (2,8)*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Akut vesekárosodás	Gyakori	17 (6,0)	6 (2,1)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság[11]	Nagyon gyakori	125 (44,0)	16 (5,6)*
Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifériás oedema	Nagyon gyakori	48 (16,9)	
Láz	Nagyon gyakori	48 (16,9)	2 (0,7)
Nyálkahártya-szárazság[12]	Nagyon gyakori	37 (13,0)	1 (0,4)
Oedema[13]	Gyakori	20 (7,0)	

Gyógyszer okozta mellékhatások	Bármilyen fokozatú (%)		3. vagy 4. fokozatú (%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Testtömeg-csökkenés	Nagyon gyakori	80 (28,2)	17 (6,0)*
Emelkedett kreatininszint a vérben	Nagyon gyakori	193 (68,0)	9 (3,2)*
Emelkedett gamma-glutamiltranszferázszint	Nagyon gyakori	154 (54,2)	35 (12,3)
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz más néven alanin-aminotranszferázszint	Nagyon gyakori	128 (45,1)	13 (4,6)*
Emelkedett lipázszint	Nagyon gyakori	123 (43,3)	20 (7,0)
Megnyúlt aktivált parciális thromboplastinidő (aPTT)	Nagyon gyakori	68 (23,9)	2 (0,7)
Csökkent albuminszint	Nagyon gyakori	44 (15,5)	1 (0,4)
Emelkedett glikált haemoglobinszint	Gyakori	9 (3,2)	

* 4. fokozatú, gyógyszer okozta mellékhatásokat nem észleltek
\# A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások. Ezek spontán jelentésekből származnak, amelyek esetében nem mindig lehetséges megállapítani a gyakoriságot vagy a gyógyszerexpozícióval való okozati összefüggést.
[1] Húgyúti fertőzés: egyetlen urosepsis esetet is tartalmaz
[2] Túlérzékenység: beleértve az allergiás dermatitist is
[3] Ketoacidosis: beleértve a diabeteses ketoacidosist is (lásd 4.4 pont)
[4] Dysgeusia: beleértve az ageusiát, hypogeusiát is
[5] Pneumonitis: beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is
[6] Stomatitis: beleértve az aphthosus fekélyt és a szájüreg kifekélyesedését is
[7] Bőrkiütés: beleértve a maculo-papularis bőrkiütést, a macularis bőrkiütést, a generalizált kiütést, a papularis bőrkiütést és a viszkető bőrkiütést is
[8] Száraz bőr: beleértve a cutan fissurákat, a xerosist és a xerodermát is
[9] Erythema: beleértve a generalizált erythemát is
[10] Dermatitis: beleértve a dermatitis acneiformist is
[11] Fáradtság: beleértve az astheniát is
[12] Nyálkahártya-szárazság: beleértve a szájszárazságot és a vulvovaginalis szárazságot is
[13] Oedema: beleértve az arc feldagadását, az arc oedemáját és a szemhéj oedemát is

Kiválasztott, gyógyszer okozta mellékhatások leírása

Hyperglykaemia
Hyperglykaemiáról számoltak be 191 betegnél (67,3%); 2. (éhomi plazmaglükózszint > 160-250 mg/dl), 3. (éhomi plazmaglükózszint > 250–500 mg/dl) és 4. fokozatú (éhomi plazmaglükózszint > 500 mg/dl) eseményeket sorrendben a betegek 15,8%-ánál, 34,5%-ánál és 4,6%-ánál jelentettek.

Az éhomi plazmaglükózszint és a HbA_{1c}-értékek alapján a betegek 56%-a számított prediabéteszesnek (éhomi plazmaglükózszint > 100–125 mg/dl [5,6–6,9 mmol/l] és/vagy a HbA_{1c} 5,7–6,4%), és a betegek 4,2%-a számított cukorbetegnek (éhomi plazmaglükózszint ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] és/vagy a HbA_{1c} ≥ 6,5%). A kiinduláskor prediabéteszes betegek 75,5%-ánál tapasztaltak hyperglykaemiát (bármilyen fokozatút), amikor alpelizibbel kezelték őket. A ≥ 2. fokozatú (az éhomi plazmaglükózszint > 160 mg/dl) hyperglykaemiás betegek körében az első megjelenésig eltelt medián időtartam 15 nap volt (szélső értékek: 5 nap – 1458 nap) (laboratóriumi eredmények alapján). A ≥ 2. fokozatú hyperglykaemia medián időtartama 10 nap volt (95%-os CI: 8–13 nap). A ≥ 2. fokozatú hyperglykaemiás betegeknél a javulásig (legalább egy fokozattal az első eseményhez képest) eltelt idő mediánja 8 nap volt (95%-os CI: 8–10 nap). A Piqray abbahagyása után a fulvesztrant-kezelést folytató betegek 93,4%-ánál az éhomi plazmaglükózszint visszatért a kiindulási (normál) értékre.

A hyperglykaemiát antidiabetikus gyógyszerekkel kezelték, lásd 4.4 pont.

Bőrkiütés
Bőrkiütéssel járó eseményekről (beleértve a maculo-papularis, a macularis, a generalizált, a papularis és a viszkető bőrkiütést, a dermatitist és a dermatitis acneiformist is) 154 betegnél (54,2%) számoltak be. A bőrkiütés elsősorban enyhe vagy közepes fokú (1. vagy 2. fokozatú) volt és reagált a kezelésre, és bizonyos esetekben a bőrkiütést pruritus és száraz bőr kísérte. Kettes fokozatú eseményt a betegek 13,7%-ánál, 3. fokozatút 20,1%-uknál jelentettek; az első megjelenésig eltelt medián időtartam 12 nap volt (szélső értékek: 2–220 nap).

A kiütés elleni profilaktikus kezelést, köztük antihisztaminokat kapott betegek körében kevésbé gyakran számoltak be bőrkiütésről, mint a teljes populációban; 25,8% vs 54,2% az összes fokozat esetén, 11,2% vs 20,1% 3. fokozat esetén, valamint 3,4% vs 4,2% a Piqray végleges abbahagyásához vezető bőrkiütés esetén. Ennek megfelelően a Piqray-kezelés elkezdésével egyidejűleg profilaktikus antihisztamin-kezelés kezdhető el.

Gasztrointesztinális toxicitás (hányinger, hasmenés, hányás)
Hasmenésről a betegek 59,9%-ánál, hányingerről a 46,8%-ánál, és hányásról a 29,6%-ánál számoltak be (lásd 7. táblázat).

Kettes fokozatú hasmenéssel járó eseményeket a betegek 20,4%-ánál, 3. fokozatút 7,4%-uknál jelentettek; a ≥ 2. fokozatú hasmenés első megjelenéséig eltelt medián időtartam 54 nap volt (szélső értékek: 1–1731 nap).

Súlyos hasmenésről és annak klinikai következményeiről, mint például dehydratióról és akut vesekárosodásról számoltak be a Piqray-kezelés alatt, ami megfelelő kezelés mellett megszűnt (lásd 4. táblázat). A tünetek kezelésére 153 beteg közül 29-nél (19,0%) alkalmaztak hányáscsillapítókat (például ondanszetront), 170 beteg közül 111-nél (65,3%) pedig hasmenés elleni gyógyszereket (például loperamidot).

Az állkapocs osteonecrosisa
Az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be a betegek 6,0%-ánál (17/284) a Piqray plusz fulvesztrant karon. Minden beteg, akinél az állkapocs osteonecrosisát észlelték, megelőzőleg biszfoszfonátokat (például zoledronsavat) vagy RANK-ligand-gátlókat (például denoszumabot) kapott. Ezért a Piqray-t és biszfoszfonátokat vagy RANK-ligand-gátlókat együttesen kapó betegeknél az állkapocs osteonecrosis kialakulásának fokozott kockázata nem zárható ki.

Különleges betegcsoportok

Idősek
Az alpelizibbel plusz fulvesztranttal kezelt ≥ 65 éves betegeknél magasabb volt a 3-4. fokozatú hyperglykaemia előfordulási gyakorisága (45,3%), mint a < 65 éves betegeknél (34,7%), míg a < 75 éves betegeknél a 3-4. fokozatú hyperglykaemia gyakorisága 36,8% volt, szemben a ≥ 75 éves betegeknél tapasztalt 55,9%-kal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A túladagolással járó mellékhatások összhangban voltak a Piqray biztonságossági profiljával, és közéjük tartozott a hyperglykaemia, a hányinger, a gyengeség és a bőrkiütés.

Kezelés

Túladagolásnál minden esetben, amikor az szükséges, általános tüneti és szupportív intézkedéseket kell kezdeni. A Piqray-nek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, foszfatidil-inozitol-3-kináz-(PI3K) gátlók, ATC kód: L01EM03

Hatásmechanizmus

Az alpelizib egy α-specifikus, I. osztályba tartozó foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3Kα-)-inhibitor. A PI3K katalitikus α-alegységét (PIK3CA) kódoló génben bekövetkező funkciónyerő mutációk a PI3Kα aktivációjához és az AKT-szignalizációjához, cellularis transzformációhoz, valamint a tumorok generálódásához vezetnek az *in vitro* és az *in vivo* modellekben.

Az emlőrák sejtvonalakon az alpelizib gátolta a PI3K utáni célpontok, köztük az AKT foszforilációját, és aktivitást mutatott a PIK3CA-mutációt hordozó sejtvonalakon.

In vivo az alpelizib gátolta a PI3K/AKT szignalizációs útvonalat, és xenograft modellekben csökkentette a daganatnövekedést, beleértve az emlőrák modelleket is.

A PI3K alpelizib-kezelés általi gátlásáról kimutatták, hogy emlőráksejtekben az ösztrogénreceptor transzkripció fokozódását indukálja. Az alpelizib és a fulvesztrant kombinációja ösztrogénreceptor-pozitív, PIK3CA-mutációt tartalmazó emlőrák sejtvonalakból származó xenograft modelleken fokozott daganatellenes aktivitást mutatott bármelyik, monoterápiában alkalmazott kezeléshez képest.

A PI3K/AKT szignalizációs útvonal felelős a glükóz homeosztázisért, és a hyperglykaemia a PI3K-gátlás várható, célponton megvalósuló mellékhatás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Piqray-t egy pivotális III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat során értékelték, melynek során az alpelizibet fulvesztranttal kombinálva HR+, HER2-, előrehaladott (lokoregionálisan recidíváló vagy áttétes) emlőrákban szenvedő, olyan postmenopausában lévő nőknél és férfiaknál alkalmazták, akiknek a betegsége egy (CDK4/6-tal kombinált, vagy anélkül adott) aromatáz-inhibitor alapú kezelés mellett, vagy azt követően progrediált vagy recidívált.

Összesen 572 beteget vontak be a két kohorszba, az egyik a PIK3CA-mutációval rendelkező emlőrák kohorsz, a másik a PIK3CA-mutáció nélküli emlőrák kohorsz. A betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy 300 mg alpelizibre plusz fulvesztrantra vagy placebóra plusz fulvesztrantra. A randomizációt tüdő- és/vagy májmetasztázis jelenléte, valamint a korábbi CDK4/6-inhibitorral (inhibitorokkal) végzett kezelés szerint stratifikálták.

A PIK3CA-mutációval rendelkező kohorszba 169, egy vagy több PIK3CA-mutációval (C420R, E542K, E545A, E545D [csak 1635G > T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R vagy H1047Y) rendelkező beteget randomizáltak fulvesztranttal kombinált alpelizib adására, és 172 beteget randomizáltak fulvesztranttal kombinált placebóra. Ebben a kohorszban 170 (49,9%) betegnek volt máj-/tüdőmetasztázisa, és 20 (5,9%) beteg kapott korábban CDK4/6-inhibitor kezelést.

A betegek medián életkora 63 év volt (szélső értékek: 25–92 év). A betegek 44,9%-a volt 65 éves vagy idősebb, de legfeljebb 85 éves. A vizsgálatba bevont betegek fehér bőrűek (66,3%), ázsiaiak (21,7%) és fekete bőrűek vagy afro-amerikaiak (1,2%) voltak. A vizsgálati populációba tartozott egy férfibeteg is, akit a PIK3CA-mutációt hordozó kohorszba vontak be és alpelizibbel és fulvesztranttal kezelték. Az ECOG teljesítménystátusz a betegek 66,0%-ánál volt 0 és 33,4%-ánál volt 1.

A betegek 97,7%-a kapott korábban endocrin-kezelést. A betegek 67,7%-ánál a vizsgálatba történő beválogatás előtti utolsó terápia endocrin-kezelés volt. A letrozol és az anasztrozol volt a leggyakrabban alkalmazott endocrin-kezelés. A vizsgálatba történő beválogatás előtti utolsó endocrin-kezelés az összeállítása alapján terápiás volt a betegek 47,8%-ánál, és adjuváns kezelés volt a betegek 51,9%-ánál. Összességében a betegek 85,6%-ánál a betegség endocrin-rezisztensnek számított; elsődleges endocrin rezisztenciát (*de novo* rezisztencia) észleltek a betegek 13,2%-ánál, és másodlagos endocrin rezisztenciát (kezdeti válasz után kialakuló relapszus/progresszió) a 72,4%-ánál.

A demográfiai és a betegség kiindulási jellemzői, az ECOG teljesítmény státusz, a tumorterhelés és a korábbi daganatellenes kezelés kellő egyensúlyban volt a vizsgálati karok között.

A randomizált kezelési fázis alatt a 300 mg alpelizibet vagy placebót folyamatosan adták, naponta egyszer, szájon át. Az 500 mg fulvesztrantot intramuscularisan adták az 1. ciklus 1. és 15. napján, majd a kezelési fázis alatt a 28 napos ciklusok 1. napján (± 3 nap).

Nem volt megengedett, hogy a betegek a vizsgálat alatt vagy a betegség progressziója után keresztezett elrendezésben a placebo helyett alpelizibet kapjanak.

A vizsgálat elsődleges végpontja a PIK3CA-mutációt hordozó betegeknél a *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST – válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) 1.1 verzió alapján, a vizsgálatot végző értékelése szerinti progressziómentes túlélés (*progression-free survival* – PFS) volt. A legfontosabb másodlagos végpont a teljes túlélés (*overall survival* – OS) volt a PIK3CA-mutációs betegeknél.

A további másodlagos végpontok közé tartozott a PIK3CA-mutáció nélküli betegeknél a progressziómentes túlélés, és a PIK3CA-mutáció nélküli betegeknél a teljes túlélés.

Elsődleges hatásossági elemzés
A vizsgálat elérte elsődleges célját a PFS záró elemzésekor (az adatok lezárásának időpontja: 2018. jún. 12.), ami a progressziómentes túlélésnek (PFS) a PIK3CA-mutáns kohorsz vizsgálóorvos általi értékelése szerint klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az alpelizibet plusz fulvesztrantot kapó betegeknél, a placebót plusz fulvesztrantot kapó betegekhez viszonyítva a betegség progressziója vagy a halálozás kockázatának becsült, 35%-os csökkenésével az alpelizib és fulvesztrant kombinált kezelés javára (lásd 8. pont).

8. táblázat A hatásosság elsődleges elemzése a C2301-vizsgálatban - A RECIST szerinti hatásossági eredmények összefoglalása (FAS, PIK3CA-mutációt hordozó kohorsz). Adatok lezárásának dátuma: 2018. jún. 12.

	Piqray + fulvesztrant (n = 169)	**Placebo + fulvesztrant (n = 172)**
A progressziómentes túlélés (PFS) medián időtartama (hónap, 95%-os CI)		
A vizsgálatot végző által végzett radiológiai értékelés[#]		
PIK3CA mutációs kohorsz (N = 341)	11,0 (7,5; 14,5)	5,7 (3,7; 7,4)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,65 (0,50; 0,85)	
p-érték[a]	0,00065	
Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független felülvizsgáló bizottság értékelése*[#]		
PIK3CA mutációs kohorsz (N = 173)	11,1 (7,3; 16,8)	3,7 (2,1; 5,6)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,48 (0,32; 0,71)	
p-érték	N/A	

CI = konfidencia intervallum; N = a betegek száma; N/A = (*not applicable*) nem értelmezhető
[a] a p-érték az egyoldalas stratifikált lograng-próbával került számításra.
[#] A RECIST 1.1 alapján
* A mintavételen alapuló auditálási módszer 50%-án alapul

A PIK3CA-mutációval rendelkező kohorszban a progressziómentes túlélés randomizációs stratifikációs tényezők szerinti alcsoport-analízisei a vizsgálatot végző értékelése alapján általában konzisztens terápiás hatást mutattak az alpelizibet kapó vizsgálati kar javára, tekintet nélkül a tüdő/májmetasztázisok jelenlétére vagy hiányára.

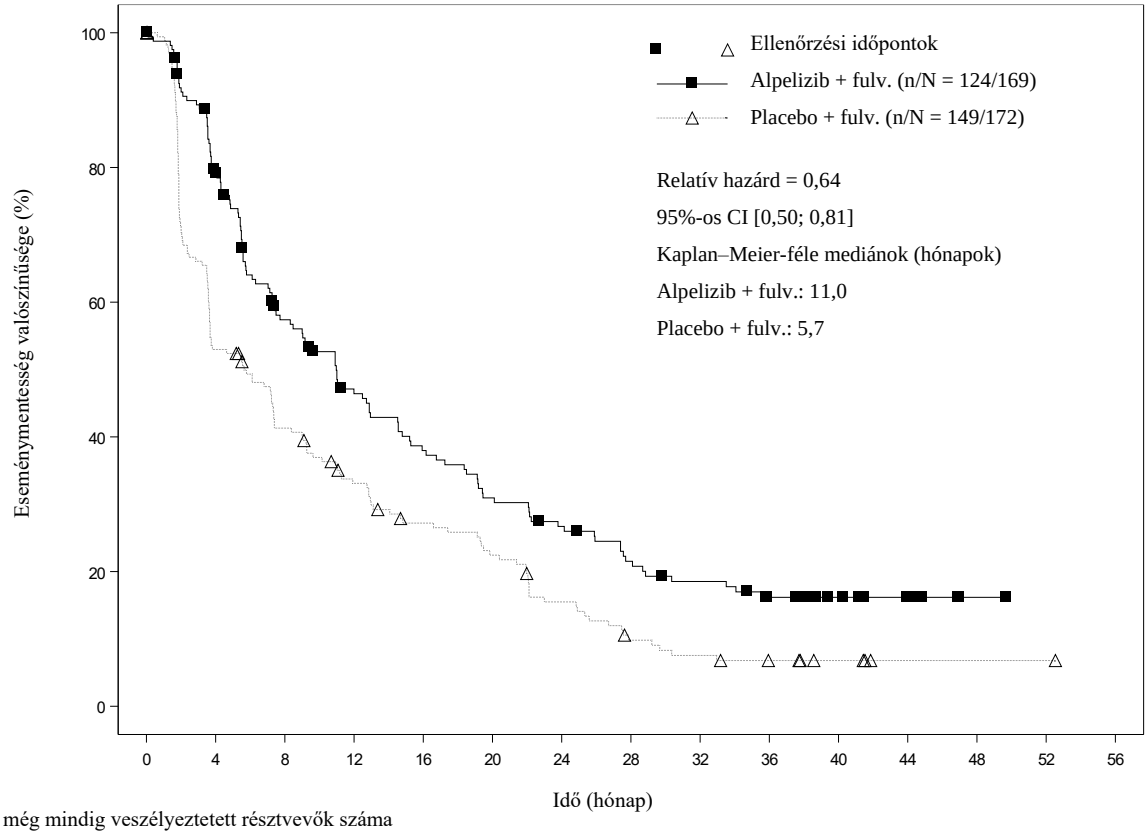
A korábban CDK4/6-gátlót alkalmazott 20 beteg körében a PFS-re vonatkozó relatív hazárd (HR) 0,48 volt (95%-os CI: 0,17; 1,36); a medián PFS a placebo + fulvesztrant vizsgálati karon 1,8 hónap (95%-os CI: 1,7; 3,6), az alpelizib + fulvesztrant vizsgálati karon pedig 5,5 hónap volt (95%-os CI: 1,6; 16,8).

A 2018. június 12-én lezárt adatok alapján az endokrinrezisztens betegek alcsoportjának PFS-adatai (HR = 0,64; 95%-os CI: 0,49; 0,85, n = 292) és az endokrinszenzitív betegek alcsoportjának PFS-adatai (HR = 0,87; 95%-os CI: 0,35; 2,17, n = 39) egyaránt kedvezőbbek voltak az alpelizibet + fulvesztrantot kapó vizsgálati karon. A PIK3CA-mutációval érintett endokrinszenzitív betegek száma korlátozott volt (n = 39), és az eredményeket körültekintően kell értelmezni.

A 2018. június 12-én lezárt adatok felhasználásával az általános válaszarány a kiinduláskor mérhető betegséggel érintett betegeknél 35,7% volt (95%-os CI: 27,4; 44,7) az alpelizib plusz fulvesztrant vizsgálati karon, illetve 16,2% (95%-os CI: 10,4; 23,5) a placebo plusz fulvesztrant vizsgálati karon.

A teljes túlélés záró elemzésekor (adatok lezárásának dátuma: 2020. ápr. 23.) a PFS adatokat egy leíró nyomon követő hatékonyság analízissel újraelemezték. A randomizálástól az adatok lezárásának időpontjáig eltelt idő mediánja körülbelül 42 hónap volt, a PFS eredmények konzisztensek voltak a PFS elsődleges elemzésének eredményeivel. A progresszió vagy a halálozás kockázatában 36%-os becsült kockázatcsökkenés mutatkozott az alpelizib és fulvesztrant kombinált kezelés javára (HR = 0,64; 95%-os CI: 0,50; 0,81) (1. ábra).

1. ábra C2301 vizsgálat – a vizsgálatot végző értékelése szerinti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier görbéje (FAS, PIK3CA mutációs kohorsz): leíró frissítés a 2020. ápr. 23-án lezárt adatokkal



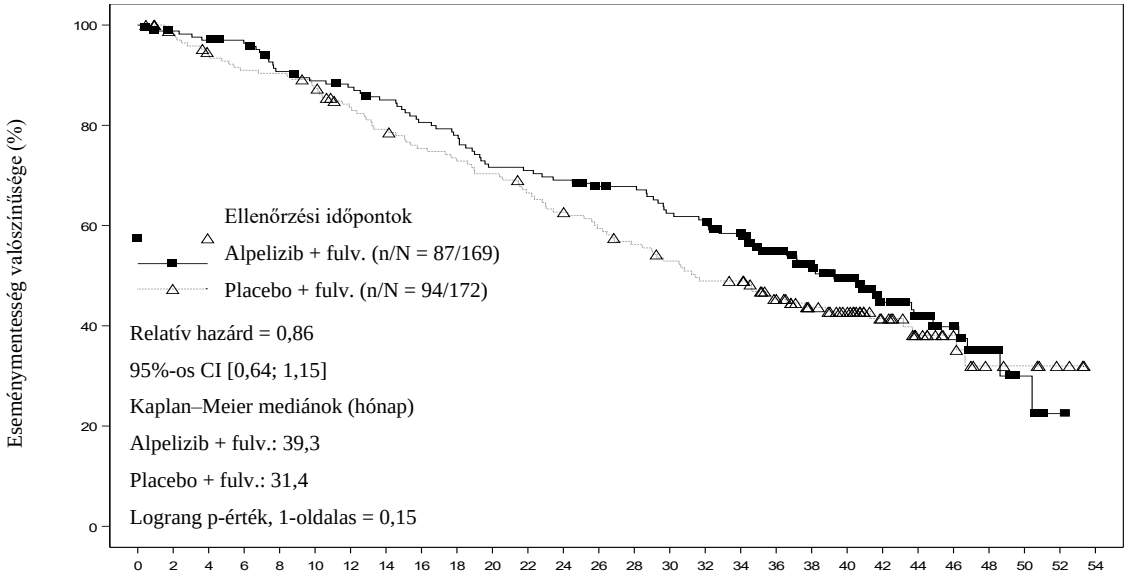
A még mindig veszélyeztetett résztvevők száma

Idő (hónap)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelizib + 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

A teljes túlélés záró elemzése

A teljes túlélés záró elemzésekor a vizsgálat nem érte el a kulcsfontosságú másodlagos végpontját. A 2020. ápr. 23-án lezárt adatok szerint összesen 87 halálesetről (51,5%) számoltak be az alpelizib + fulvesztrant vizsgálati karon, míg a placebo + fulvesztrant vizsgálati karon 94-ről (54,7%). A relatív hazárd 0,86 volt (95%-os CI: 0,64; 1,15; p = 0,15, egy oldalú); az előre meghatározott O'Brien–Fleming hatásossági határértéket ($p \leq 0{,}0161$) nem metszette. A medián OS az alpelizib + fulvesztrant vizsgálati karon 39,3 hónap (95%-os CI: 34,1; 44,9), míg a placebo + fulvesztrant vizsgálati karon 31,4 hónap (95%-os CI: 26,8; 41,3) volt (2. ábra).

2. ábra A C2301 vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos elemzése – a teljes túlélés Kaplan–Meier görbéje (FAS, PIK3CA-mutáns kohorsz) 2020. ápr. 23-án lezárt adatokkal



A még mindig veszélyeztetett résztvevők száma

Idő (hónap)	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
Alpelizib + 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

A korábban CDK4/6-gátlót alkalmazó betegeknél (n = 20) a teljes túlélés mediánja az alpelizib + fulvesztrant vizsgálati karon 29,8 hónap (95%-os CI: 6,7; 38,2), a placebo + fulvesztrant vizsgálati karon pedig 12,9 hónap (95%-os CI: 2,5; 34,6) volt (HR = 0,67; 95%-os CI: 0,21; 2,18).

PIK3CA-mutáció nélküli kohorsz
Nem észleltek a progressziómentes túlélésre gyakorolt kedvező hatást azoknál a betegeknél, akiknek nem volt PIK3CA szöveti mutációja.

Korábbi fluvesztrant-kezelés a CBYL719X2102 vizsgálatban
A pivotális vizsgálatba nem választottak be olyan betegeket, akik korábban fulvesztrantot alkalmaztak. Az I. fázisú CBYL719X2101 vizsgálatban 39 résztvevő jelezte, hogy korábban alkalmaztak már nála fulvesztrant. Annál a 21 résztvevőnél, akiknél PIK3CA-mutáció és a kiinduláskor mérhető betegség állt fenn, az alpelizib + fulvesztran-kezelésre adott legjobb általános válasz a következőképpen alakult: részleges válasz 7 résztvevőnél, stabil betegség 11 résztvevőnél, valamint a betegség progressziója 2 résztvevőnél. A jelenleg elérhető túl kevés adat miatt nem igazolt, hogy ez a kezelés hatásos-e a korábban fulvesztranttal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Piqray vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlő carcinomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alpelizib farmakokinetikai tulajdonságait napi 30–450 mg-os dózisú, oralis adagolási rend szerint kezelt betegeknél vizsgálták. Az egészséges vizsgálati alanyok egyetlen, 300–400 mg közé eső dózist kaptak. A farmakokinetikai tulajdonságok az onkológiai betegeknél és az egészséges vizsgálati alanyoknál egyaránt hasonlóak voltak.

Felszívódás

Az alpelizib szájon át történő alkalmazását követően a plazma csúcskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam (t_{max}) 2,0 és 4,0 óra közé esett, függetlenül a dózistól, az időponttól vagy az adagolási rendtől. Az abszorpciós modellezés alapján a biohasznosulást étkezést követő állapotban nagyon magasnak becsülték (> 99%), de éhomra alacsonyabb volt (~68,7% egy 300 mg-os dózis mellett). A mindennapos adagolás mellett az alpelizib a dinamikus egyensúlyi állapotnak megfelelő plazmaszintjét várhatóan a kezelés elkezdését követő 3. napon éri el a legtöbb betegben.

A táplálék hatása
Az alpelizib felszívódását befolyásolja a táplálék. Egészséges önkénteseknél az alpelizib egyetlen, 300 mg-os *per os* dózisa után, éhomi állapothoz viszonyítva, a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étel (985 kalória, 58,1 g zsírral) az AUC_{inf}-t 73%-kal, és a C_{max}-ot 84%-kal emelte, míg az alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étel (334 kalória, 8,7 g zsírral) az AUC_{inf}-t 77%-kal, és a C_{max}-ot 145%-kal növelte. Az AUC_{inf} esetén nem találtak jelentős különbséget az alacsony zsírtartalmú és alacsony kalóriatartalmú étkezés, illetve a magas zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étkezés között, ahol a geometriai átlagarány 0,978 volt (CI: 0,876; 1,09), ami azt mutatja, hogy sem a zsírtartalomnak, sem az összkalória bevitelnek nincs a felszívódásra gyakorolt, nagyfokú hatása. A táplálék hatásának potenciális oka a táplálékbevitelre adott válaszreakcióként kiválasztódó epe, ami növeli a gastrointestinalis oldhatóságot. Ennélfogva a Piqray-t rögtön étkezés után kell bevenni, minden nap körülbelül ugyanabban az időben.

Eloszlás

Az alpelizib közepes mértékben kötődik a fehérjéhez, 10,8%-os szabad frakcióval, tekintet nélkül a koncentrációra. Az alpelizib egyenlő módon oszlott el a vörösvértestek és a plazma között, és az átlagos *in vitro* vér-plazma arány 1,03 volt. Mivel az alpelizib a humán efflux-transzporterek szubsztrátja, várhatóan nem jut át az emberi vér-agy gáton. Dinamikus egyensúlyi állapotban az alpelizib eloszlási térfogata (Vss/F) a becslések szerint 114 liter (az egyének közötti CV% 49%).

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok azt igazolták, hogy a a fő metabolikus útvonal a hidrolízis útján képződött BZG791 metabolit, ami kémiai és enzimatikus amid hidrolízis útján képződött, amelyet a CYP3A4-mediált hidroxileződés követett. Szisztémásan az alpelizib hidrolízise kémiai bomlással és enzimatikus hidrolízissel is végbemegy, amit a mindhol expresszálódó, nagy kapacitású enzimek (észterázok, amidázok, kolinészterázok) végeznek, nem csak a májra korlátozódva. A CYP3A4 által mediált metabolitok és a glükuronidok adják a dózis ~15%-át, míg a BZG791 teszi ki a dózis ~40-45%-át. A dózis fennmaradó része, amelyet változatlan alpelizib formájában mutattak ki a vizeletben és a székletben, alpelizibként ürült ki, vagy nem szívódott fel.

Elimináció

Étkezést követően végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján az alpelizib alacsony, 9,2 l/óra (CV% 21%) clearance-et mutat. A populációalapú felezési idő független a dózistól és az időponttól, napi egyszeri 300 mg-os dózis mellett dinamikus egyensúlyi állapotban 8–9 óra volt.

Egy humán tömegegyensúlyi vizsgálatban orális adagolást követően az alpelizibet és metabolitjait elsősorban a székletben mutatták ki (81,0%) alpelizib, vagy BZG791 formájában. A vizeletben történő kiválasztása kisebb jelentőségű (13,5%), részben változatlan formájú alpelizibbel (2%). A [^{14}C]-gyel jelzett alpelizib egyetlen *per os* dózisa után a teljes beadott radioaktív dózis 94,5%-a volt visszanyerhető 8 napon belül.

Linearitás/nonlinearitás

A farmakokinetikai tulajdonságokat 30 mg és 450 mg között a dózissal és az étkezést követő állapotban eltöltött idővel lineárisnak találták. Többszöri adagolás után dinamikus egyensúlyi állapotban az alpelizib-expozíció (AUC) csak kismértékben volt magasabb, mint az egyszeri dózist követően, és a naponkénti adagolási rend mellett az átlagos akkumuláció 1,3–1,5 volt.

Metabolikus kölcsönhatás

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2B6-szubsztrátok
Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban nem igazolódott klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció 300 mg alpelizib ismételt dózisainak egyidejű alkalmazásakor a következők szenzitív szubsztrátjainak gyógyszerkoktél formájában adott egyszeri dózisával: CYP3A4 (midazolám), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) és CYP2B6 (bupropion). A CYP2B6-szubsztrátra (bupropion) vonatkozó adatokat elővigyázatossággal kell értékelni a kis mintaméret miatt.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egy CYP2C9-szubsztrát (S-warfarin) egyidejű alkalmazása 300 mg alpelizib ismételt dózisaival, dinamikus egyensúlyi állapotban azt eredményezte, hogy átlagosan 34%-kal, illetve 19%-kal nőtt az S-warfarin expozíciója az AUC_{inf}, illetve a C_{max} tekintetében az S-warfarin önmagában történő alkalmazásához képest. Ez azt jelzi, hogy az alpelizib enyhe CYP2C9-inhibitor.

Egy, szenzitív CYP3A4- és P-gp-szubsztrát everolimusszal végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban előrehaladott szolid tumoros betegeknél az AUC értéke 11,2%-kal nőtt. Nem várható, hogy a CYP3A4-szubsztrátokkal való gyógyszerkölcsönhatás klinikailag jelentős változást eredményezne.

CYP3A4-induktorok
Egy gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatban az alpelizib és a rifampicin (egy erős CYP3A4-induktor) egyidejű alkalmazása igazolta, hogy klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás lép fel az alpelizib és erős CYP3A4-induktorok között (lásd 4.5 pont).

Transzporter-alapú interakció

In vitro adatok alapján az OAT3 renalis szervesanion-transzporter alpelizib (és/vagy metabolitja, a BZG791) általi gátlása nem zárható ki terápiás dózist kapó betegeknél.

Az alpelizib csak gyenge *in vitro* gátlást mutatott a mindenhol expresszálódó efflux-transzporterek (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), a májkeringés beömlésénél lévő, oldható hordozó transzporterek (*solute carrier transporters*) (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) és a vesékben lévő, oldható hordozó transzporterek (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K) irányában. Mivel mind a terápiás dózisok, mind a maximálisan tolerált dózisok melletti dinamikus egyensúlyi állapotú, nem kötött szisztémás koncentrációk (vagy a májkeringés beömlésénél lévő koncentrációk) lényegesen alacsonyabbak, mint a kísérleti körülmények között meghatározott, nem kötött inhibíciós konstans vagy az IC_{50}, a gátlás nem jár klinikai jelentőséggel. A bél lumenében kialakuló magas alpelizib-koncentráció miatt nem lehet teljes mértékben kizárni az intestinalis P-gp-re és a BCRP-re kifejtett hatást.

Különleges betegcsoportok

Az életkor, a testtömeg és a nem hatása
A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az életkornak, a testtömegnek vagy a nemnek nincs az alpelizib szisztémás expozíciójára gyakorolt olyan hatása, ami a Piqray dózisának módosítását tenné szükségessé.

Gyermekek és serdülők (18 évesnél fiatalabbak)
A Piqray farmakokinetikai tulajdonságait 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok ezzel kapcsolatban.

Idősek (65 évesek és idősebbek)
A III. fázisú vizsgálatban Piqray-t kapott 284 beteg közül (az alpelizib plusz fulvesztrant karon) 117 beteg volt ≥ 65 éves, és 34 beteg volt 75–87 éves. Összességében nem észleltek a Piqray-expozícióban mutatkozó különbséget ezek között a betegek és a fiatalabb betegek között (lásd 4.2 pont).

Rassz/etnikai hovatartozás
A populációs farmakokinetikai analízis, valamint egy japán daganatos betegek I. fázisú vizsgálata során végzett farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy az etnikai hovatartozásnak nincsen a Piqray szisztémás expozíciójára gyakorolt, klinikailag jelentős hatása.

A Piqray japán betegeknél történő napi egyszeri és többszöri adagolása után a nem kompartmentális farmakokinetikai paraméterek nagyon hasonlóak voltak a kaukázusi populációban jelentett paraméterekhez.

Vesekárosodás
Egy olyan populációs farmakokinetikai analízis alapján, amelyben 117, egészséges veseműködésű beteg (eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m^2) / (CLcr ≥ 90 ml/perc), 108, enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR 60 – < 90 ml/perc/1,73 m^2)/ (CLcr 60 – < 90 ml/perc), valamint 45, közepes fokú vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR 30 – < 60 ml/perc/1,73 m^2) vett részt, az enyhe és a közepes fokú vesekárosodásnak nem volt az alpelizib expozíciójára gyakorolt hatása (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás
Egy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálat alapján a közepes fokú, valamint a súlyos fokú májkárosodásnak elhanyagolható hatása volt az alpelizib expozíciójára (lásd 4.2 pont). Az alpelizib átlagos expozíciója 1,26-szorosára emelkedett (geometriai átlag arány [GMR – *geometric mean ratio*]: C_{max}: 1,00; AUC_{last}/AUC_{inf}: 1,26) a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Egy olyan populációs farmakokinetikai analízis, amelyben 230, egészséges májműködésű beteg és 41, enyhe májkárosodásban szenvedő beteg vett részt, és az alanyok között nem volt közepes fokú májkárosodásban szenvedő beteg, még inkább alátámasztja annak a célzottan májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálat eredményeit, mely szerint az enyhe és közepes májkárosodásnak nincs az alpelizib-expozícióra gyakorolt hatása (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakológiai biztonságosság és ismételt adagolású dózistoxicitás

Az észlelt alpelizib hatások többsége, mint például a glükóz homeosztázisra gyakorolt hatás, ami hyperglykaemiát eredményez, valamint az emelkedett vérnyomás kockázata, az alpelizibnek, mint a PI3K útvonal p110α-specifikus inhibitorának farmakológiai aktivitásával függött össze. A nemkívánatos események fő célszerve a csontvelő és a lymphoid szövet, a pancreas és mindkét nemnél néhány szaporítószerv volt. A csontvelőre és a lymphoid szövetre kifejtett mellékhatások a kezelés abbahagyásakor rendszerint reverzibilisek voltak. A pancreasra és a szaporítószervekre gyakorolt hatások nem rendeződtek teljes egészében, de erre utaló jelek mutatkoztak. Feltáró patkánykísérletekben a bőr gyulladásos elváltozásaira utaló jeleket találtak.

Cardiovascularis farmakológiai biztonságosság
A hERG csatorna *in vitro* gátlását (IC_{50} érték 9,4 mikromol) igazolták a javasolt napi 300 mg-os dózis alkalmazásakor kialakuló humán expozíciót ~13-szorosan meghaladó koncentrációk mellett. Nem tapasztaltak releváns elektrofiziológiai hatást kutyáknál.

Karcinogenitás és mutagenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az alpelizibbel végzett hagyományos *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményeket adtak. Az alpelizib nem bizonyult genotoxikusnak egy ismételt dózisú, patkánnyal végzett toxicitási vizsgálatban mikronukleusz teszt alkalmazásával, az embereknél ajánlott 300 mg-os dózis esetén kialakuló expozíció (AUC) körülbelül kétszereséig terjedő expozíciós szintek esetén.

Reproduktív toxicitás

A patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatok azt igazolták, hogy az alpelizib szájon át történő alkalmazása az organogenesis alatt embryotoxicitást, foetotoxicitást és teratogenitást indukál. Patkányoknál és nyulaknál, prenatális alpelizib-expozíciót követően, a pre- és poszt-implantációs veszteségek előfordulási gyakoriságának növekedését, a foetalis testtömeg csökkenését és a foetalis rendellenességek (megnagyobbodott agykamra, csökkent csontosodás és csontvázfejlődési rendellenességek) előfordulási gyakoriságának növekedését már a javasolt legmagasabb, 300 mg-os napi dózisnak megfelelő humán expozíciós szinteknél alacsonyabb expozíció mellett megfigyelték, aminek ezáltal potenciális klinikai relevanciája lehet.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban patkányoknál a szaporítószervekre gyakorolt nemkívánatos eseményeket észleltek, például hüvelyi- vagy uterusatrophiát és oestrus ciklus variációkat, a prostata és a herék tömegének csökkenését patkányoknál és kutyáknál, valamint a prostata atrophiáját kutyáknál az AUC alapján klinikailag releváns dózisok mellett.

Hím és nőstény patkányokkal végzett termékenységvizsgálatok során hasonló hatásokat figyeltek meg a termékenység vonatkozásában. A 300 mg-os ajánlott humán dózis körülbelül kétszeresének megfelelő expozíciós szintek (AUC) esetén nőstényeknél több pre- és posztimplantációs veszteséget észleltek, aminek következtében csökkent a beágyazódási helyek és az élő embriók száma. Hímeknél a 300 mg-os ajánlott humán dózis körülbelül kétszeresének megfelelő expozíciós szintek (AUC) nem befolyásolták a termékenységet és a reprodukciós teljesítményt, beleértve a spermiumok számát és a motilitásukra vonatkozó paramétereket. A 300 mg-os ajánlott humán dózisnak megfelelő vagy attól elmaradó expozíciós szintek (AUC) esetén azonban csökkent a járulékos mirigyek (ondóhólyag, prosztata) tömege, ami mikroszkópos vizsgálat során a prosztata esetében atrófiával, és/vagy az ondóhólyag esetében csökkent elválasztással korrelált.

Fototoxicitás

Egy *in vitro* Balb/c 3T3 egér fibroblast sejtvonalon végzett fototoxicitási vizsgálat az alpelizib esetén nem azonosított releváns fototoxicitási potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz
mannit
karboximetilkeményítő-nátrium
hipromellóz
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
titán-dioxid (E171)
makrogol
talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/alu (polivinilklorid/poli(klór-trifluor-etilén)/alumínium) buborékcsomagolás, 14 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás tárcába forrasztva.

Piqray 50 mg és 200 mg filmtabletta

A csomagolás 28 filmtablettát (14 db 50 mg-os és 14 db 200 mg-os) vagy 56 filmtablettát (28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os) tartalmaz.
A gyűjtőcsomagolás 168 filmtablettát tartalmaz (3 × 56, mindegyikben 28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os tabletta).

Piqray 150 mg filmtabletta

A csomagolás 28 vagy 56 filmtablettát tartalmaz.
Gyűjtőcsomagolás, amely 168 (3 × 56) filmtablettát tartalmaz.

Piqray 200 mg filmtabletta

A csomagolás 14 vagy 28 filmtablettát tartalmaz.
Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/001-009

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. július 27.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. február 07.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Piqray első forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs csatornát, a terjesztés módját vagy a program bármely egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja a fokozott figyelem felhívása és a súlyos hyperglykaemia jeleivel és tüneteivel (beleértve a ketoacidózist) és azok kezelésével kapcsolatos tájékoztatás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Piqray-t forgalomba hozzák, a Piqray-t várhatólag rendelő összes egészségügyi szakember hozzájusson/megkapja az orvosoknak szóló oktatási anyagot.

Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:
- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az **Útmutató egészségügyi szakemberek számára** a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

A Piqray-jel kezelt betegeknél súlyos hyperglykaemiát figyeltek meg, amely néhány esetben hyperglykaemiás hyperosmolaris nem ketotikus szindrómával (HHNKS) vagy ketoacidosissal társult. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak végzetes kimenetelű ketoacidosis néhány esetéről.

- **A kezelés megkezdése előtt**
  - Piqray alkalmazása esetén magasabb a hyperglykaemia kockázata.
  - A nagyobb kockázatú (cukorbeteg, prediabéteszes, 250 mg/dl feletti éhomi plazmaglükózszinttel rendelkező, ≥ 30-as BMI értékkel rendelkező vagy ≥ 75 éves) betegek esetében a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultáció szükséges.
  - Meg kell vizsgálni az éhomi plazmaglükóz- és HbA_{1c}-szintet, valamint optimalizálni kell a beteg vércukorszintjét az alpelizib-kezelés megkezdése előtt.
  - Tanácsokat kell adni a betegnek a hyperglykaemiáról, az életmódváltás szükségességéről, a hyperglykaemia jeleiről és tüneteiről (pl. fokozott szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a megszokottnál nagyobb mennyiségű vizelet, fogyás melletti megnövekedett étvágy; nehézlégzés, fejfájás, hányinger, hányás), valamint el kell mondani, hogy tünetek kialakulása esetén azonnal egészségügyi szakemberhez kell fordulni.

- **A kezelés közben**
  - Be kell tartani az éhomi vércukorszint monitorozását a Piqray kísérőirataiban előírtaknak megfelelően. Fontos, hogy a kockázati tényezőkkel érintett betegeknél más ütemezést kell alkalmazni, mint a kockázati tényezők nélküli betegeknél.
  - Hyperglykaemia esetén be kell tartani a Piqray alkalmazási előírásában megtalálható, a hyperglykaemiával kapcsolatos dózismódosítási és kezelési táblázat előírásait.
  - Antidiabetikus kezelés megkezdésekor gondolni kell a lehetséges gyógyszerkölcsönhatásokra.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 150 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tabletta
14 napra elegendő mennyiség, **napi 300 mg-os adag** esetén.
56 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 300 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/001	28 db 150 mg-os filmtabletta
EU/1/20/1455/002	56 db 150 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 150 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 168 (3 × 56) tabletta
3 × 28 napra elegendő mennyiség, **napi 300 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/003 168 (3 × 56) db 150 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 150 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 300 mg-os adag** esetén.
A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/003 168 (3 × 56) db 150 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 150 mg tabletta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A színes sorban lévő mindkét tablettát vegye be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta
14 napra elegendő mennyiség, **napi 200 mg-os adag** esetén.
28 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 200 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/007	14 db 200 mg-os filmtabletta
EU/1/20/1455/008	28 db 200 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 84 (3 × 28) tabletta
3 × 28 napra elegendő mennyiség, **napi 200 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/009 84 (3 × 28) db 200 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 200 mg-os adag** esetén.
A gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/009 84 (3 × 28) db 200 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 200 mg tabletta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Egy tablettát vegyen be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-OS ÉS 200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 50 mg filmtabletta
Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vagy 200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 db 50 mg-os tabletta
14 db 200 mg-os tabletta
14 napra elegendő mennyiség, **napi 250 mg-os adag** esetén.
28 db 50 mg-os tabletta
28 db 200 mg-os tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 250 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/004	14 db 50 mg-os filmtabletta + 14 db 200 mg-os filmtabletta
EU/1/20/1455/005	28 db 50 mg-os filmtabletta + 28 db 200 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-OS ÉS 200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BLUEBOX-SZAL EGYÜTT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 50 mg filmtabletta
Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vagy 200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás:
84 db (3 × 28) 50 mg-os tabletta
84 db (3 × 28) 200 mg-os tabletta
3 × 28 napra elegendő mennyiség, **napi 250 mg-os adag** esetén.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/006	84 db (3 × 28) 50 mg-os filmtabletta + 84 db (3 × 28) 200 mg-os filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-OS ÉS 200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZTES KARTONDOBOZA (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 50 mg filmtabletta
Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vagy 200 mg alpelizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db 50 mg-os tabletta
28 db 200 mg-os tabletta
28 napra elegendő mennyiség, **napi 250 mg-os adag** esetén.
Gyűjtőcsomagolás része. Külön-külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1455/006	84 db 50 mg-os filmtabletta + 84 db 200 mg-os filmtabletta (3 × 28 + 28)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

50 mg-OS ÉS 200 mg-OS TABLETTÁKAT TARTALMAZÓ CSOMAGOLÁS BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piqray 50 mg tabletta
Piqray 200 mg tabletta
alpelizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A színes sorban lévő mindkét tablettát vegye be, rögtön étkezés után, a jelzett napon.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Piqray 50 mg filmtabletta
Piqray 150 mg filmtabletta
Piqray 200 mg filmtabletta
alpelizib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Piqray és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Piqray szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Piqray-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Piqray-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Piqray és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Piqray?
A Piqray-ben lévő hatóanyag az alpelizib, amely a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Piqray?
A Piqray-t az előrehaladott, hormonreceptor pozitív, humán epidermális növekedési faktor-receptor 2 (HER2)-negatív típusú emlőrák kezelésére alkalmazzák férfiak és posztmenopauzában lévő nők esetében. A Piqray-t egy hormonális daganatellenes kezeléssel, a fulvesztranttal kombinálva alkalmazzák olyan betegeknél, akiknek a rákbetegsége nem reagált más hormonkezelésekre és akiknél a PIK3CA nevű gén bizonyos változásai (mutációi) mutathatók ki.

Kezelőorvosa mintát fog venni az Ön véréből és/vagy daganatszövetéből és meg fogják vizsgálni, hogy történt-e mutáció a PIK3CA génen. Ha az eredmény pozitív, akkor az Ön rákos daganata valószínűleg reagálni fog a Piqray-kezelésre.

Hogyan hat a Piqray?
A Piqray úgy hat, hogy blokkolja a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) nevű enzimek hatásait. Ezek az enzimek segítik a daganatos sejteket abban, hogy növekedjenek és osztódjanak. Hatásuk blokkolásával a Piqray csökkenteni tudja a rák növekedését és terjedését, valamint segítheti a ráksejtek elpusztítását.

Ha bármilyen további kérdése van a Piqray hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Piqray szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa minden utasítását, mivel azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban lévő általános információktól. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ne szedje a Piqray-t
- ha allergiás az alpelizibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Piqray szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Piqray szedése előtt, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:
- ha Önnek magas a vércukorszintje, vagy az valaha magas volt, illetve ha cukorbeteg (vagy a magas cukorszint tüneteit észleli, mint például a fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet termelése, fáradtság, hányinger, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás);
- ha Önnél már előfordult Stevens–Johnson-szindróma (SJS: influenzaszerű tünetekkel, valamint a bőrt, a szájat, a szemet és a nemi szerveket érintő, fájdalmas kiütésekkel járó, nagyon súlyos reakció), eritéma multiforme (EM: a bőrön vörös pöttyöket vagy foltokat előidéző bőrreakció, amely akár céltáblához hasonlóan is kinézhet, ahol a középen elhelyezkedő, sötétvörös pontot halványabb vörös színű körök övezik) nevű betegsége, eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciója (angol rövidítéssel: DRESS: lázzal, az arc duzzanatával, nyirokcsomó-megnagyobbodással, valamint vese- vagy májkárosodással járó bőrreakció) vagy toxikus epidermális nekrolízis nevű betegsége volt (TEN: vörös bőrrel, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodásával, a bőr hámlásával járó, lázzal kísért vagy láz nélküli, bőrkiütéssel járó, súlyos bőrreakció);
- ha Önnek az állkapcsot érintő súlyos csontbetegsége van (az állkapocscsont elhalása, angol rövidítéssel: ONJ).

Ha a következők bármelyike fennáll Önnél a Piqray-kezelés alatt, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének:
- Bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatszint megváltozása, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése (ezek a súlyos allergiás reakciók lehetséges tünetei).
- Újonnan jelentkező vagy változó légzési zavarok, mint például a nehéz vagy fájdalmas légzés, a köhögés, a szapora légzés, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése, csuklás (ezek a nem fertőzéses eredetű pneumonitisz vagy tüdőgyulladás lehetséges tünetei).
- Fokozott szomjúság és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, fáradtság, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, zavartság, hányinger, hányás, gyümölcsillatú szájszag kilégzéskor, nehézlégzés és száraz vagy kipirult bőr, amelyek az emelkedett vércukorszintre (hiperglikémia) és szövődményeire utaló jelek lehetnek.
- Bőrkiütés, a bőr kivörösödése, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, időnként lázzal kísérve (ezek a következő bőrbetegségek valamelyikének lehetséges tünetei: Stevens–Johnson-szindróma (SJS), eritéma multiforme (EM), eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (angol rövidítéssel: DRESS) vagy toxikus epidermális nekrolízis (TEN).
- A száját érintő új vagy súlyosbodó tünetek (például mozgó fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló szájüregi fekélyek vagy váladékozás).
- Súlyos hasmenés vagy súlyos hasi fájdalom, illetve nyákos vagy véres széklet, amelyek bélgyulladás (kolitisz) jelei lehetnek.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, átmenetileg le kell állítania a kezelést vagy csökkentenie kell az Ön adagját, vagy végleg le kell állítania az Ön Piqray-kezelését.

A Piqray-kezelés előtt és alatt végzett vérvizsgálatok
Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog elvégezni a Piqray-kezelés előtt és alatt, rendszeresen, hogy ellenőrizze az Ön vércukorszintjét. Ezek alapján az eredmények alapján kezelőorvosa meg fog tenni minden szükséges intézkedést, például gyógyszert ír fel a vércukorszint csökkentésére. Amennyiben szükséges, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg felfüggeszti a Piqray-kezelést, vagy csökkenti az Ön Piqray adagját, hogy a vércukorszint lecsökkenhessen. Kezelőorvosa dönthet úgy is, hogy végleg leállítja a Piqray-kezelést.

Mindenképpen mérje rendszeresen a vércukorszintjét a kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt, és azt követően, hogy abbahagyta a Piqray-kezelést.
- Kezelőorvosa pontosan el fogja mondani Önnek, mikor és hol kell elvégezni a vérvizsgálatokat. A Piqray-kezelést csak akkor lehet elkezdeni, ha a vizsgálatok azt mutatják, hogy a vérében megfelelő a cukorszint. Ennek az az oka, hogy a Piqray megemelheti a vércukorszintet (hiperglikémia), ami súlyos lehet és kezelést igényelhet. Csak a rendszeres éhomi vérvizsgálatok mutatják meg az orvosnak, ha Önnél hiperglikémia alakult ki.
- Kezelőorvosa elmondja, pontosan mikor és hol kell ellenőriznie a vércukrát. Erre gyakrabban lesz szükség a kezelés első 4 hetében, és különösen a Piqray-kezelés első 2 hetében. Ezt követően, az Ön vércukorszintjétől függően, havonta legalább egyszer vérvizsgálat szükséges.

Gyermekek és serdülők
A Piqray gyermekeknél vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Piqray
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez az alábbi gyógyszerekre kifejezetten vonatkozik:
- eltrombopag, az alacsony vérlemezkeszám kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- az emlőrák kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a lapatinib, ribociklib,
- everolimusz, apalutamid, enzalutamid és mitotán, bizonyos típusú rákbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- pantoprazol, a gyomorégés kezelésére és a gyomrában termelt sav mennyiségének csökkentésére alkalmazott gyógyszer,
- midazolám, nyugtatóként vagy alvászavarokban alkalmazott gyógyszer,
- rifampicin, a tüdőgümőkór (tuberkulózis) és egyéb más súlyos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- karbamazepin és fenitoin, görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- orbáncfű, egy növényi gyógyszer, amelyet depresszió és egyéb állapotok kezelésére alkalmaznak,
- enkorafenib, egy bizonyos típusú bőrrák kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- warfarin, a véralvadási képességet csökkentő gyógyszer.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség, szoptatás és termékenység
A Piqray-t nem szabad terhes nők vagy olyan nők esetében alkalmazni, akiknél fennáll a terhesség lehetősége vagy szoptatnak. A Piqray károsíthatja a még meg nem született gyermeket. Ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A nők ne szoptassanak a kezelés alatt és a Piqray-kezelés leállítását követően még legalább 1 hétig. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Piqray terhesség vagy szoptatás alatti szedésének lehetséges kockázatait.

Ha Önnél fennáll az esélye annak, hogy terhes, a Piqray-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa ki fogja zárni a terhességet. Ez lehet terhességi teszt elvégzése is.

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a Piqray leállítása után még legalább 1 hétig. Kérdezze meg kezelőorvosát a megfelelő módszerekről. Ha a Piqray-kezelés elkezdése után Ön úgy véli, hogy terhes lehet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

A férfi betegeknek óvszert kell használniuk a kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 1 hétig, ha olyan nőpartnerrel létesítenek szexuális kapcsolatot, aki teherbe eshet. Ha a férfi beteg partnere arra gyanakszik, hogy ez idő alatt teherbe esett, azonnal tájékoztatnia kell az orvost.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Piqray-kezelés fáradtságot vagy homályos látást okozhat. Ezért a Piqray-kezelés alatt óvatosnak kell lennie a gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor.

A Piqray nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Piqray-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyi Piqray-t kell szednie?
A Piqray szokásos kezdő adagja naponta egyszer 300 mg. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mi a megfelelő adag az Ön számára.

Az elrendelt adagtól függően a beszedendő tabletták száma az alábbi:
- 300 mg-os adag: két darab 150 mg-os tabletta
- 250 mg-os adag: egy darab 200 mg-os tabletta és egy darab 50 mg-os tabletta
- 200 mg-os adag: egy darab 200 mg-os tabletta

Attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan reagál a Piqray-kezelésre, előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítani akarja a Piqray adagját. Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa utasításait. Ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa kérheti, hogy váltson alacsonyabb adagra vagy hogy átmeneti időre függessze fel, illetve végleg fejezze be a kezelést.

Kezelőorvosa meg fogja határozni, hogy mekkora adag fulvesztrantot kell kapnia és hogy mikor kell azt megkapnia.

Mikor kell bevenni a Piqray-t?
A Piqray tabletták buborékfóliában és egy tárcához hasonlító csomagolásban kerülnek forgalomba. Minden tárcán fel van tüntetve, hogy a hét minden napján milyen tablettát kell bevenni. Kövesse a tárcán lévő utasításokat!

A Piqray-t naponta egyszer, rögtön étkezés után vegye be! Ha minden nap ugyanabban az időpontban veszi be a Piqray-t, az segít, hogy eszébe jusson bevenni a gyógyszerét.

Hogyan kell szedni a Piqray-t?
A Piqray tablettákat egészben kell lenyelni, és a lenyelés előtt nem szabad azokat szétrágni, összetörni vagy kettévágni. Nem szabad bevennie egyetlen olyan tablettát sem, ami törött, repedt vagy bármilyen más módon sérült, ugyanis lehet, hogy ebben az esetben nem a teljes adagot veszi be.

Ha a Piqray tabletta/tabletták bevétele után hány, a következő tervezett adag bevételéig ne vegyen be több tablettát.

Mennyi ideig kell szedni a Piqray-t?
Addig szedje a Piqray-t, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig vagy évekig tart. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy meggyőződjön arról, a kezelés eléri a kívánt hatást.

Ha kérdése van azzal kapcsolatosan, hogy mennyi ideig szedje a Piqray-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Piqray-t vett be
Azok, akik túl sok Piqray tablettát vettek be, a Piqray ismert mellékhatásait tapasztalták: magas vércukorszintet, hányingert, fáradtságot és kiütést. Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon orvoshoz vagy hívjon fel egy kórházat! Orvosi kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Piqray-t
Ha elfelejtett bevenni egy adag Piqray-t és még nem telt el kilenc óra attól az időponttól számítva, amikor be kellett volna vennie, akkor közvetlenül étkezés után még megteheti. Ha a szokásos bevételi időponthoz képest több mint 9 órával később jut eszébe, hagyja ki az aznapi adagot. Másnap a szokásos időben vegye be az adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Piqray szedését
Ha abbahagyja a Piqray-kezelést, a betegsége súlyosbodhat. Ne hagyja abba a Piqray szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a Piqray alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek
Ha bármilyen súlyos mellékhatás alakul ki Önnél, **hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Nagyon gyakori *(10-ből több mint 1 beteget érinthet)*:
- Erős szomjúságérzés, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése, fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás (ezek a magas vércukorszint lehetséges tünetei, amit hiperglikémiának is neveznek).
- Láz, köhögés, orrfolyás, megnagyobbodott nyirokcsomók, fájdalmas ízületek, bőrkiütés, éjszakai verejtékezés, fogyás (ezek a fehérvérsejtek egyik fajtája, a limfociták alacsony számának lehetséges tünetei).

Gyakori *(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*:
- Bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés, sípoló légzés, köhögés, kábultság, szédülés, a tudatszint megváltozása, alacsony vérnyomás, a bőr kivörösödése, az arc és/vagy a garat feldagadása, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése (ezek súlyos allergiás reakciók lehetséges tünetei).
- Nehézlégzés, fejfájás, hányinger, hányás (ezek a ketoacidózisnak nevezett betegség lehetséges tünetei, ami a vér savasodásához vezet).
- Légzési zavarok, mint például a nehéz vagy fájdalmas légzés, a köhögés, a szapora légzés, az ajak, a nyelv vagy a bőr kékes elszíneződése, csuklás (ezek a pneumonitisz lehetséges tünetei).
- A szokásosnál ritkább vizeletürítés vagy a szokásosnál kisebb mennyiségű vizelet ürítése, a láb, a boka és a szem körüli területek duzzanata, fáradtság, zavartság, hányinger, görcsroham, mellkasi fájdalom (ezek az akut veseelégtelenség lehetséges tünetei).
- Az állkapocs fájdalma, duzzanata vagy zsibbadása, elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása (ezek az állkapocscsont elhalásának lehetséges tünetei).
- Bőrkiütés, a bőr kivörösödése, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása (ezek az eritéma multiforme lehetséges tünetei).

Nem gyakori *(100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)*:
- Erős gyomortáji fájdalom (ezek a hasnyálmirigy-gyulladás lehetséges tünetei).
- Bőrkiütés, a bőr kivörösödése, az ajak, a szem vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, láz (ezek a Stevens–Johnson-szindróma lehetséges tünetei).

Nem ismert *(a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)*:
- Hasmenés, a szokásosnál gyakoribb székletürítés, véres vagy sötétebb színű széklet, gyomortáji fájdalom vagy érzékenység (ezek bélgyulladás, más néven kolitisz tünetei lehetnek).
- Zavartság, szájszárazság, száraz vagy kipirult bőr, hányinger, hányás, fáradtság, gyakori vizeletürítési inger, szomjúság (ezek a magas vércukorszinttel járó hiperozmoláris nem ketotikus szindróma, angol rövidítéssel HHNKS tünetei lehetnek).
- Az arc vagy a torok duzzanata, valamint nehézlégzés (ezek az angioödéma nevű súlyos allergiás reakció tünetei lehetnek).
- Kiütés, láz (ezek az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (angol rövidítéssel: DRESS) lehetséges tünetei).
- Szemvörösödés, szemfájdalom, fényérzékenység, sötét, lebegő foltok a látómezőben, homályos látás, látáscsökkenés, pupillaszűkület (az uveitisz lehetséges tünetei).

További, lehetséges mellékhatások
A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyossá válik, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori *(10-ből több mint 1 beteget érinthet)*:
- Fájdalmas és gyakori vizeletürítés (ezek a húgyúti fertőzés lehetséges tünetei).
- Fáradtság, sápadt bőr (ezek a vérszegénység lehetséges tünetei, ami a vörösvértestek alacsony számával járó állapot).
- Magától kialakuló vérzés vagy véraláfutás (ezek az alacsony vérlemezkeszám, más néven trombocitaszám tünetei).
- Étvágytalanság.
- Fejfájás.
- Furcsa szájíz (ízérzészavar).
- Hasmenés.
- Hányinger.
- Hányás.
- Ínygyulladással járó szájüregi fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás).
- Hasi fájdalom.
- Gyomorpanaszok, emésztési zavarok (diszpepszia).
- Bőrkiütés.
- Hajhullás vagy a haj elvékonyodása (alopécia).

- Viszketés (pruritusz).
- Száraz bőr.
- Fáradtság.
- A légutak, a nyelőcső vagy a nemiszervek nyálkahártyájának fájdalma, vörössége és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás).
- A kéz, a boka vagy a lábfej feldagadása (perifériás ödéma).
- Láz.
- Nyálkahártya-szárazság.
- Testtömeg-csökkenés.
- Csökkent kalciumszint a vérben, ami néha izomgörcsökhöz vezethet (hipokalcémia).
- Csökkent káliumszint a vérben, ami izomgyengeséggel, izomgörcsökkel és/vagy szívritmuszavarral társul (hipokalémia).
- Fejfájás, szédülés (ezek a magas vérnyomás lehetséges tünetei).

Gyakori *(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*:
- Kiszáradás.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Száraz szem.
- Homályos látás.
- Az egész kar (az ujjakat is beleértve) vagy láb (a lábujjakat is beleértve) vagy csak egy részüknek a duzzanata, elnehezülés érzés, beszűkült mozgás, kellemetlen (diszkomfort) érzés, a bőr megvastagodása és visszatérő fertőzések (ezek a nyiroködéma lehetséges tünetei).
- Fogfájás.
- Vérzés, érzékeny vagy megduzzadt fogíny (a fogínygyulladás tünetei).
- Berepedezett, kicserepesedett ajkak (ajakgyulladás).
- Ínyfájdalom.
- Bőrpír.
- Kiütéssel járó bőrgyulladás (dermatitisz).
- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzanata, ami bizsergéssel és égő fájdalommal járhat (ezek a kéz-láb szindróma tünetei).
- Izomgörcsök.
- Izomfájdalom (mialgia).
- A szervezet egészét érintő vizenyő (ödéma).

A Piqray-kezelés alatt végzett vérvizsgálatok bizonyos értékei kóros eredményeket mutathatnak, mint például az alábbiak:

Nagyon gyakori *(10-ből több mint 1 beteget érinthet)*:
- Az alábbi enzimek magas vérszintje: gamma-glutamil-transzferáz, glutamát-piruvát-transzamináz más néven alanin-aminotranszferáz, lipáz.
- Magas vércukorszint.
- Magas kreatinin- és/vagy kalciumszint a vérben.
- A limfociták, vérlemezkék alacsony száma és a cukor, a hemoglobin és/vagy az albumin alacsony szintje a vérben.
- Az aktivált parciális tromboplasztin idő növekedése (ezzel mérik a vér alvadási képességét).

Gyakori *(10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*:
- A glikált hemoglobin magas szintje a vérben (az elmúlt 8-12 hét vércukorszintjét jellemző érték).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Piqray-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfóliát tartalmazó tárcán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Piqray?
- A Piqray hatóanyaga az alpelizib.
- 50 mg alpelizibet tartalmaz 50 mg-os Piqray filmtablettánként.
- 150 mg alpelizibet tartalmaz 150 mg-os Piqray filmtablettánként.
- 200 mg alpelizibet tartalmaz 200 mg-os Piqray filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - Tabletta mag: mikrokristályos cellulóz, mannit, karboximetilkeményítő-nátrium (lásd 2. pont: „A Piqray nátriumot tartalmaz”), hipromellóz, magnézium-sztearát.
  - Bevonóanyag: hipromellóz, vörös és fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum.

Milyen a Piqray külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Piqray 50 mg filmtabletta világos rózsaszín, kerek tabletta, egyik oldalán „L7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Átmérő kb. 7,2 mm.

A Piqray 150 mg filmtabletta halványvörös, ovális tabletta, egyik oldalán „UL7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Mérete kb. 14,2 mm (hosszúság) × 5,7 mm (szélesség).

A Piqray 200 mg filmtabletta halványvörös, ovális tabletta, egyik oldalán „YL7”, a másik oldalán „NVR” jelzéssel. Mérete kb. 16,2 mm (hosszúság) × 6,5 mm (szélesség).

A Piqray filmtabletta buborékcsomagolásban kerül forgalomba. A Piqray a következő kiszerelésekben kapható:
- 50 mg-os és 200 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 250 mg-os adagot kapó betegek részére):
  - A csomagolás 14 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 28 filmtabletta (14 db 50 mg-os és 14 db 200 mg-os).
  - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 56 filmtabletta (28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os).
  - A gyűjtőcsomagolás 168 filmtablettát tartalmaz (3 × 56, mindegyikben 28 db 50 mg-os és 28 db 200 mg-os tabletta).
- 150 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 300 mg-os adagot kapó betegek részére):
  - A csomagolás 14 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 28 filmtabletta.
  - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 56 filmtabletta.
  - Gyűjtőcsomagolás, amely 168 (3 × 56) filmtablettát tartalmaz.

- 200 mg-os filmtablettákat tartalmazó csomagolás (a napi 200 mg-os adagot kapó betegek részére):
  - A csomagolás 14 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 14 filmtabletta.
  - A csomagolás 28 napos kezelésre elegendő filmtablettát tartalmaz: 28 filmtabletta.
  - Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

Gyártó:
Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.