

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes
Piqray 150 mg apvalkotās tabletes
Piqray 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg alpeliziba (*alpelisibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes

Gaiši rozā, apaļa, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu „L7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais diametrs: 7,2 mm.

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes

Bāli sarkana, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu „UL7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums); 5,7 mm (platums).

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sarkana, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar slīpām malām, ar iespaidumu „YL7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 16,2 mm (garums); 6,5 mm (platums).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Piqray ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar fulvestrantu, lai ārstētu sievietes pēc menopauzes un vīriešus ar hormonu receptoru (HR) pozitīvu, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ar PIK3CA mutāciju pēc slimības progresēšanas, lietojot endokrīnu līdzekli saturošu terapijas shēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu, un par pacientu atlasī, pamatojoties uz biomarkeriem, skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Piqray jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapijas lietošanā.

Pacienti ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu progresējošu krūts vēzi jāizvēlas, pamatojoties uz PIK3CA mutācijas klātbūtni audzēja vai plazmas paraugos, kas novērtēti ar CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisko ierīci ar atbilstošu paredzēto mērķi. Ja IVD medicīniskā ierīce ar CE marķējumu nav pieejama, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests. Ja mutācija netiek atklāta plazmas paraugā, jāpārbauda audzēja audi, ja tie ir pieejami.

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg alpeliziba (2x 150 mg apvalkotās tabletes) vienu reizi dienā bez pārtraukumiem. Maksimālā ieteicamā Piqray dienas deva ir 300 mg.

Ja deva ir izlaista, to var lietot tūlīt pēc ēdienreizes un 9 stundu laikā pēc parastā devas lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk nekā 9 stundas, tajā dienā deva jāizlaiž. Nākamajā dienā deva jālieto parastajā laikā. Ja pacientam ir vemšana pēc devas lietošanas, tajā dienā nedrīkst lietot papildu devu un nākamajā dienā jāturpina lietošana atbilstoši ierastajam grafikam parastajā laikā.

Piqray jālieto kopā ar fulvestrantu. Ieteicamā fulvestranta deva ir 500 mg, ievadot intramuskulāri 1., 15. un 29. dienā un pēc tam vienu reizi mēnesī. Lūdzu skatīt pilno fulvestranta zāļu aprakstu.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu, vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. Lai uzlabotu panesamību, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Devas pielāgošana

Smagu vai nepanesamu nevēlamu zāļu blakusparādību (NBP) ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga devas pārtraukšana, devas samazināšana un/vai Piqray lietošanas pārtraukšana. Ja nepieciešama devas samazināšana, 1. tabulā ir norādītas vadlīnijas devas samazināšanai NBP gadījumā. Ieteicams mazināt devu ne vairāk kā 2 reizes, pēc tam ārstēšana ar Piqray pilnīgi jāpārtrauc. Devas samazināšanai jāpamatojas uz izteiktāko iepriekšējo toksicitātes izpausmi.

1. tabula. Ieteicamās devas samazināšanas vadlīnijas NBP gadījumā¹

Piqray devas līmenis	Deva un lietošanas shēma	Tablešu skaits un stiprums
Sākuma deva	300 mg/dienā bez pārtraukumiem	2x 150 mg tabletes
Pirmā devas samazināšana	250 mg/dienā bez pārtraukumiem	1x 200 mg tablete un 1x 50 mg tablete
Otrā devas samazināšana	200 mg/dienā bez pārtraukumiem	1x 200 mg tablete
¹ Pankreatīta gadījumā ir pieļaujama tikai viena devas samazināšana		

2.-5. tabulā ir apkopoti ieteikumi par Piqray devas pārtraukšanu, samazināšanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu, ārstējot noteiktas NBP. Katra pacienta ārstēšanā jāvadās pēc ārstējošā ārsta klīniskā novērtējuma, ieskaitot apstiprinošos laboratoriskos rādītājus, ja tas tiek uzskatīts par nepieciešamu, pamatojoties uz individuālo ieguvuma/riska novērtējumu.

Hiperglikēmija

Vienmēr jāapsver konsultācija ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā, un tā ir ieteicama pacientiem ar pirmsdiabēta stāvokli vai tiem, kuriem glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD) >250 mg/dl vai 13,9 mmol/l, ķermeņa masas indekss (KMI) ≥30 vai vecums ≥75 gadi.

Pacientiem ar cukura diabētu vienmēr jākonsultējas ar diabetologu vai veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.

2. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana hiperglikēmijas gadījumā

Glikozes līmenis tukšā dūšā (GLTD)¹	Ieteikumi
Devas pielāgošanai jāpamatojas tikai uz glikozes līmeni (plazmā/asinīs) tukšā dūšā.	
>NAR-160 mg/dl vai >NAR-8,9 mmol/l	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālu pret diabēta terapiju ² .
>160-250 mg/dl vai >8,9-13,9 mmol/l	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet perorālu pret diabēta terapiju ² . Ja GLTD nepazeminās līdz ≤160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu perorālu pret diabēta terapiju ^{2,3} , samaziniet Piqray devu par 1 devas līmeni un sekojiet ieteikumiem atkarībā no GLTD vērtības.
>250-500 mg/dl vai >13,9-27,8 mmol/l	Pārtrauciet Piqray lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet perorālu pret diabēta terapiju ² un atbilstoši klīniskām indikācijām apsveriet papildu pret diabēta zāļu, piemēram, insulīna ³ , pievienošanu uz 1-2 dienām, līdz hiperglikēmija izzūd. Nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu (piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju). Ja GLTD pazeminās līdz ≤160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3 – 5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, atsāciet Piqray lietošanu nākamajā zemākās devas līmenī. Ja GLTD nepazeminās līdz ≤160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 3 – 5 dienu laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju, ieteicams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā. Ja GLTD nepazeminās līdz ≤160 mg/dl vai 8,9 mmol/l 21 dienas laikā, lietojot atbilstošu pret diabēta terapiju ^{2,3} , pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Piqray.
>500 mg/dl vai >27,8 mmol/l	Pārtrauciet Piqray lietošanu. Uzsāciet vai intensificējiet atbilstošu pret diabēta terapiju ^{2,3} (nozīmējiet intravenozu hidratāciju un apsveriet piemērotu ārstēšanu [piemēram, elektrolītu/ketoacidozes/hiperosmolāru traucējumu korekciju]), kontrolējiet atkārtoti 24 stundu laikā un pēc klīniskām indikācijām. Ja GLTD pazeminās līdz ≤500 mg/dl vai ≤27,8 mmol/l, sekojiet ieteikumiem par GLTD vērtībām <500 mg/dl. Ja pēc 24 stundām GLTD ir >500 mg/dl vai >27,8 mmol/l, pilnīgi pārtrauciet ārstēšanu ar Piqray.
¹	Glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā/GLTD saskaņā ar hiperglikēmijas klasifikāciju pēc CTCAE versijas 4.03. CTCAE = Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji.
²	Jāuzsāk piemērojamo pret diabēta zāļu, piemēram, metformīna, SGLT2 inhibitoru vai insulīna sensibilizatoru (piemēram, tiazolidīndionu vai dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoru) lietošana un jāpārskata attiecīgā zāļu izrakstīšanas informācija un ieteikumi par devām un devu titrēšanu, ieskaitot vietējās diabēta ārstēšanas vadlīnijas. Metformīns bija ieteicams III fāzes klīniskajos pētījumos ar šādiem norādījumiem: Metformīna sākuma deva ir 500 mg dienā. Atkarībā no panesamības metformīna devu var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā, kam seko 500 mg ar brokastīm un 1 000 mg ar vakara maltīti, tad vēl palielināt devu līdz 1 000 mg divas reizes dienā, ja nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).
³	Saskaņā ar ieteikumiem III fāzes klīniskajos pētījumos, insulīnu var lietot 1-2 dienas, līdz izzūd hiperglikēmija. Tomēr lielākajā daļā alpeliziba izraisītās hiperglikēmijas gadījumu tas var nebūt nepieciešams, ņemot vērā alpeliziba īso eliminācijas pusperiodu un sagaidāmo glikozes līmeņa normalizēšanos pēc Piqray lietošanas.

Diabēta un pirmsdiabēta stāvoklis, $\text{KMI} \geq 30$ un vecums ≥ 75 gadi sākotnējā stāvoklī ir atzīti par hiperglikēmijas riska faktoriem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar alpelizibu. Šie riska faktori bija 72,9% pacientu ar jebkuras pakāpes hiperglikēmiju un 83% pacientu ar 3. vai 4. pakāpes hiperglikēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Sākot ārstēšanu ar Piqray, var apsvērt profilaktisku perorālu antihistamīna līdzekļu lietošanu. Turklāt antihistamīna līdzekļi ir ieteicami izsitumu simptomu ārstēšanai.

Lokāla kortikosteroīdu terapija jāuzsāk, parādoties pirmajām izsitumu pazīmēm, un vidējas vai smagas pakāpes izsitumu gadījumā jāapsver sistēmisku kortikosteroīdu lietošana. Atkarībā no izsitumu smaguma pakāpes var būt nepieciešama Piqray lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana izsitumu gadījumā

Pakāpe¹	Ieteikumi
Visas pakāpes	Vienmēr jāapsver dermatologa konsultācija.
1. pakāpe (<10% ķermeņa virsmas laukuma [QVL] ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet lokālu kortikosteroīdu terapiju. Apsveriet perorālu antihistamīna terapiju simptomu ārstēšanai. Ja 28 dienu laikā pēc atbilstošas ārstēšanas aktīvi izsitumi nemazinās, pievienojiet sistēmisku kortikosteroīdu terapiju mazās devās.
2. pakāpe (10-30% QVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet vai intensificējiet lokālu kortikosteroīdu un perorālu antihistamīna terapiju. Apsveriet sistēmisku kortikosteroīdu terapiju mazās devās. Ja izsitumi mazinās līdz ≤1 pakāpei 10 dienu laikā, sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu var pārtraukt.
3. pakāpe (piemēram, izteikti izsitumi bez atbildes reakcijas uz ārstēšanu) (>30% QVL ar aktīvu ādas toksisku bojājumu)	Pārtrauciet Piqray lietošanu līdz izsitumi mazinās līdz 1. pakāpei. Uzsāciet vai intensificējiet lokālu/sistēmisku kortikosteroīdu un antihistamīna terapiju. Pēc izsitumu mazināšanās līdz ≤1. pakāpei atsāciet Piqray lietošanu nākamajā zemākajā devu līmenī.
4. pakāpe (piemēram, izteikti bullozi, pūšļveidīgi vai eksfoliatīvi ādas bojājumi) (Jebkurš QVL %, kas saistīts ar plašu superinfekciju, kurai nepieciešama intravenoza antibakteriāla terapija; dzīvībai bīstamas sekas)	Pilnīgi pārtrauciet Piqray lietošanu.

¹ Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju.

4. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana caurejas vai kolīta gadījumā

Pakāpe ¹	Ieteikumi
1. pakāpe	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Uzsāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām.
2. pakāpe ²	Pārtrauciet Piqray lietošanu. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja caureja vai kolīts mazinās līdz ≤1. pakāpei, tad atsāciet Piqray lietošanu tādā pašā devas līmenī. Atkārtotas ≥2. pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā pārtrauciet Piqray lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤1 pakāpei, tad atsāciet Piqray lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī.
3. pakāpe ^{2,3}	Pārtrauciet Piqray lietošanu. Uzsāciet vai pastipriniet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja caureja vai kolīts mazinās līdz ≤1. pakāpei, tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī.
4. pakāpe ^{2,3}	Pilnīgi pārtrauciet Piqray lietošanu.
¹	Smaguma pakāpe atbilstoši Vispārējo nevēlamu blakusparādību terminoloģijas kritēriju (CTCAE – <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) versijai 5.0.
²	≥2. pakāpes gadījumā jāapsver papildu ārstēšana, piemēram, ar steroīdiem.
³	Pacienti papildus jāārstē atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, iekļaujot elektrolītu kontroli, pretvemšanas līdzekļus un zāles pret caureju un/vai šķidruma aizstājējus un papildu elektrolītu nozīmēšanu atbilstoši klīniskām indikācijām.

Cita toksicitāte

5. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana citu toksisku blakusparādību gadījumā (izņemot hiperglikēmiju, izsitumus un caureju vai kolītu)

Pakāpe ¹	Ieteikumi
1. vai 2. pakāpe	Piqray devas pielāgošana nav nepieciešama. Sāciet atbilstošu medikamentozu terapiju un kontrolējiet atbilstoši klīniskām indikācijām ^{2,3} .
3. pakāpe	Pārtrauciet Piqray lietošanu līdz izpausmes mazinās līdz ≤1. pakāpei, tad atsāciet Piqray lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī ² .
4. pakāpe	Pilnīgi pārtrauciet Piqray lietošanu ³ .
¹	Smaguma pakāpes saskaņā ar CTCAE 5.0 versiju.
²	2. un 3. pakāpes pankreatīta gadījumā pārtrauciet Piqray lietošanu līdz uzlabojumam līdz ≤1. pakāpei, tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Ir pieļaujama tikai viena devas samazināšana. Ja toksicitāte atkārtojas, pilnīgi pārtrauciet Piqray lietošanu.
³	2. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās gadījumā pārtrauciet Piqray lietošanu līdz atlabšanai līdz ≤1. pakāpei, tad atsāciet lietošanu tādā pašā devas līmenī, ja atlabšana ir ≤14 dienu laikā, vai atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī, ja atlabšana ir >14 dienu laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem, kuru vecums ≥75 gadiem un, īpaši pacientiem vecumā ≥85 gadiem, ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība, jo nav pieredzes par Piqray lietošanu šajā populācijā.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz aknu darbības traucējumu pētījumu pētāmām personām bez vēža un ar aknu darbības traucējumiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Piqray drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Piqray ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Nedrīkst lietot laužas, saplaisājušas vai citādi bojātas tabletes.

Tabletes jālieto tūlīt pēc ēšanas, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Fulvestrants

Tā kā ir ierobežoti dati par pacientiem ar iepriekšēju fulvestranta lietošanu (n=39, pētījums CBYL719X2101), efektivitāte šajā populācijā netiek uzskatīta par pierādītu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas)

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Piqray, ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, anafilaktisku šoku un angioedēmu), kas izpaudās ar šādiem simptomiem, (ieskaitot, bet ne tikai): aizdusa, pietvīkums, izsitumi, drudzis vai tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Piqray lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt pacientiem ar nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Smagas ādas reakcijas

Lietojo alpelizibu, ziņots par smagām ādas reakcijām. Apvienotajā drošuma datu kopā no III fāzes klīniskajiem pētījumiem attiecīgi 2 (0,5%) un 3 (0,8%) pacientiem ziņoja par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un *erythema multiforme* (EM). Pēcregistrācijas periodā ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagām ādas reakcijām anamnēzē.

Pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem (piemēram, prodromu ar drudzi, gripai līdzīgiem simptomiem, gļotādas bojājumiem vai progresējošiem ādas izsitumiem). Ja parādās smagu ādas reakciju pazīmes vai simptomi, Piqray lietošana jāpārtrauc, līdz ir noteikta reakcijas etioloģija. Ieteicama konsultācija ar dermatologu.

Ja tiek apstiprināta smaga ādas reakcija, Piqray lietošana pilnīgi jāpārtrauc. To nedrīkst atsākt pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas smagas ādas reakcijas. Ja smaga ādas reakcija neapstiprinās, var būt nepieciešama Piqray lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana, kā aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Piqray, novērota smaga hiperglikēmija, dažos gadījumos saistīta ar hiperglikēmisku hiperosmolāru neketotisku sindromu (HHNKS) vai ketoacidoze. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par dažiem ketoacidozes gadījumiem ar letālu iznākumu.

Apvienotajā drošuma datu kopā no III fāzes klīniskajiem pētījumiem hiperglikēmija biežāk radās pacientiem, kuriem skrīningā bija diabēts (1 no 18 pacientiem [5,6%] 1.-2. pakāpes, un 15 no 18 pacientiem [83,3%] 3.-4. pakāpes hiperglikēmija), pirmsdiabēta stāvoklis (55 no 192 pacientiem [28,6%] 1.-2. pakāpes, un 91 no 192 pacientiem [47,4%] 3.-4. pakāpes hiperglikēmija), vai KMI bija ≥ 30 (21 no 91 pacientiem [23,1%] 1.-2. pakāpes, un 47 no 91 pacientiem [51,6%] 3.-4. pakāpes hiperglikēmija) vai vecums ≥ 75 gadiem (10 no 46 pacientiem [21,7%] 1.-2. pakāpes, un 22 no 46 pacientiem [47,8%] 3.-4. pakāpes hiperglikēmija).

Ņemot vērā, ka hiperglikēmija var izpausties ātri pēc terapijas uzsākšanas, ieteicama glikēmijas paškontrolē pirmajās 4 nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās, atbilstoši klīniskām indikācijām. 6. tabulā norādīts ieteicamais glikozes līmeņa tukšā dūšā kontroles grafiks.

III fāzes klīniskajā pētījumā CBYL719C2301 pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē ārstēšanas laikā ar Piqray tika intensificēta diabēta terapija.

Visi pacienti jāinformē par dzīvesveida izmaiņām, kas var mazināt hiperglikēmiju (piemēram, uztura ierobežojumiem un fizisko aktivitāti).

6. tabula. Glikozes līmeņa tukšā dūšā kontroles grafiks

	Ieteicamais glikozes līmenis tukšā dūšā un HbA1c līmeņa kontroles grafiks visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Piqray	Ieteicamais glikozes līmenis tukšā dūšā un HbA1c līmeņa kontroles grafiks pacientiem ar diabētu, pirmsdiabēta stāvokli, KMI≥30 vai vecumu ≥75 gadi, kuri tiek ārstēti ar Piqray
Skrīninga laikā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Piqray	Nosakiet glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (GLTD), HbA1c un optimizējiet pacienta glikozes līmeni asinīs (skatīt 2. tabulu).	
Pēc ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas	Kontrolējiet glikozes līmeni tukšā dūšā 1., 2., 4., 6. un 8. nedēļā pēc ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk katru mēnesi.	
	Regulāri kontrolējiet/ (paškontrolē) glikozes līmeni tukšā dūšā, biežāk pirmajās 4 nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās atbilstoši veselības aprūpes speciālista norādēm*.	Kontrolējiet/(paškontrolē) glikozes līmeni tukšā dūšā katru dienu ārstēšanās pirmajās 2 nedēļās. Turpmāk turpiniet kontrolēt glikozes līmeni tukšā dūšā tik bieži, lai kontrolētu hiperglikēmiju saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem*.
	HbA1c jākontrolē pēc 4 ārstēšanās nedēļām un turpmāk ik pēc 3 mēnešiem.	
Ja hiperglikēmija attīstās pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Piqray	Regulāri kontrolējiet glikozes līmeni tukšā dūšā atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem un vismaz līdz brīdim, kad glikozes līmenis tukšā dūšā normalizējas.	
	Ārstēšanas laikā ar pretdiabēta līdzekļiem turpiniet glikozes līmeņa tukšā dūšā kontroli vismaz vienu reizi nedēļā 8 nedēļas, tad vienu reizi 2 nedēļas, un kontrolējiet glikozes līmeni tukšā dūšā saskaņā ar veselības aprūpes speciālistu ar zināšanām hiperglikēmijas ārstēšanā norādījumiem.	
* Visai glikozes līmeņa kontrolei jābūt atbilstoši ārsta ieskatiem un atbilstoši klīniskām indikācijām.		

Pacienti jāinformē par hiperglikēmijas pazīmēm un simptomiem (piemēram, pārmērīgām slāpēm, biežāku nekā parasti urināciju vai lielāku nekā parasti urīna daudzumu, palielinātu ēstgribu ar ķermeņa masas zudumu).

258 pacienti ar hiperglikēmiju 86% (222/258) tika ārstēti ar pret diabēta līdzekļiem, bet 74,4% (192/258) ziņoja par metformīna lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm (piemēram, insulīnu, dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP 4) inhibitoriem, SGLT2 inhibitoriem un sulfonilurīnvielas grupas līdzekļiem).

Perorālos pret diabēta līdzekļus lietoja 204 pacienti. 19 pacienti (11%) no šiem 204 pacientiem pārtrauca pētījuma terapiju hiperglikēmijas dēļ. 76 pacienti vienlaicīgi lietoja insulīnu; 15 (19,7%) no tiem pētījumu pārtrauca hiperglikēmijas dēļ.

No 206 pacientiem ar ≥ 2 . pakāpes hiperglikēmiju 195 bija vismaz 1. pakāpes uzlabošanās, laika mediāna līdz uzlabojumam kopš pirmā notikuma bija 8 dienas (95% TI: no 8 līdz 10 dienām).

No visiem pacientiem ar paaugstinātu GLTD, kuri pēc Piqray lietošanas pārtraukšanas turpināja ārstēšanu ar fulvestrantu (n=80), 95% (n=76) GLTD atgriezās sākotnējā līmenī.

Piqray drošums pacientiem ar 1. tipa un nekontrolētu 2. tipa cukura diabētu nav noteikts, jo šie pacienti tika izslēgti no III fāzes klīniskajiem pētījumiem. Tika iekļauti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu anamnēzē. Pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē var būt nepieciešama diabēta terapijas intensifikācija un rūpīga kontrole.

Atkarībā no hiperglikēmijas smaguma pakāpes, var būt nepieciešama Piqray lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Klīniskajos pētījumos ar Piqray ārstētiem pacientiem ziņots par pneimonītu, ieskaitot nopietnus pneimonīta/akūtas intersticiālas plaušu slimības gadījumus. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par jebkuriem jauniem respiratoriem simptomiem vai esošo simptomu pasliktināšanos. Pacientiem, kuriem ir jauni vai pasliktinās esošie respiratorie simptomi vai kuriem ir aizdomas par pneimonītu, Piqray terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jāizvērtē pneimonīta diagnoze. Neinfekcioza pneimonīta diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem ir nespecifiskas elpošanas pazīmes un simptomi, piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa vai intersticiāli infiltrāti radioloģiskos izmeklējumos un kuriem ar atbilstošu izmeklēšanu izslēgta infekcioza, onkoloģiska un cita simptomu etioloģija. Visiem pacientiem ar apstiprinātu pneimonītu pilnīgi jāpārtrauc Piqray lietošana.

Caureja vai kolīts

Jānovēro, vai pacientiem nerodas caureja un citi kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā un gļotas vai asinis izkārnījumos.

Ārstēšanas ar Piqray laikā ziņots par smagu caureju un klīniskām sekām, piemēram, dehidratāciju un akūtu nieru bojājumu, kas ar atbilstošu terapiju tika novērsti. III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā ārstēšanas ar Piqray laikā 57,7% pacientu (n=217) bija caureja. 3. pakāpes caureju novēroja 6,1% (n=23) pacientu, par 4. pakāpes gadījumiem nebija ziņojumu. Pacientiem ar 2. vai 3. pakāpes caureju (n=94) sākuma laika mediāna bija 49,5 dienas (diapazons no 1 līdz 1 731 dienai).

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā Piqray deva bija jāsamazina 4,8% pacientu, un 2,7% pacientu pārtrauca Piqray lietošanu caurejas dēļ. No 217 pacientiem, kuriem bija caureja, 62,2% (135/217) simptomu novēršanai bija nepieciešami pretcaurejas līdzekļi (piemēram, loperamīds).

Atbilstoši caurejas vai kolīta smagumam var būt nepieciešama Piqray devas atlikšana, samazināšana vai lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 4. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka sākt pretcaurejas līdzekļu lietošanu, palielināt perorālu šķidrumu uzņemšanu un informēt ārstu, ja Piqray lietošanas laikā rodas caureja vai citi kolīta simptomi. Kolīta gadījumā var apsvērt papildu ārstēšanu, piemēram, steroīdus, ja tas ir klīniski indicēts.

Žokļa osteonekroze

Lietojot Piqray un bisfosfonātus vai RANK liganda (*Receptor Activator of NFκB Ligand*) inhibitorus (piemēram, denosumabu) vienlaicīgi vai secīgi, jāievēro piesardzība. Ārstēšanu ar Piqray nedrīkst uzsākt pacientiem ar esošu žokļa osteonekrozi pēc iepriekšējas vai vienlaicīgas ārstēšanas ar bifosfonātiem/denosumabu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par visiem jauniem vai pastiprinātiem simptomiem mutes dobumā (piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, mutes čūlu nedzīšanu vai izdalījumiem) Piqray terapijas laikā.

Pacientiem, kuriem attīstās žokļa osteonekroze, jāuzsāk standarta medikamentoza terapija.

Simptomātiska viscerālā slimība

Šo zāļu drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar simptomātisku viscerālu slimību.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas var paaugstināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP - breast cancer resistance protein) inhibitori

Alpelizibs ir BCRP substrāts *in vitro*. BCRP ir iesaistīts alpeliziba hepatobiliārajā eksportā un zarnu sekrēcijā, tāpēc BCRP inhibēšana aknās un zarnās eliminācijas laikā var izraisīt alpeliziba sistēmiskās iedarbības palielināšanos. Tādēļ, lietojot Piqray vienlaicīgi ar BCRP inhibitoriem (piemēram, eltrombopagu, lapatinibu, pantoprazolu), jāievēro piesardzība un jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

Zāles, kas var pazemināt alpeliziba koncentrāciju plazmā

Skābi mazinoši līdzekļi

Vienlaicīga H2 receptoru antagonista ranitidīna lietošana kombinācijā ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu nedaudz samazināja alpeliziba biopieejamību un samazināja alpeliziba kopējo iedarbību. Zemu tauku satura zemu kaloriju (ZTZK) maltītes klātbūtnē, lietojot ranitidīnu, AUC_{inf} samazinājās par vidēji 21% un C_{max} par 36%. Bez ēdiena klātbūtnes efekts bija izteiktāks ar AUC_{inf} samazināšanos par 30% un C_{max} samazināšanos par 51%, lietojot ranitidīnu, salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā bez ranitidīna vienlaicīgas lietošanas. Populācijas farmakokinētikas analīze neuzrādīja skābi mazinošo līdzekļu, ieskaitot protonu sūkņa inhibitorus, H2 receptoru antagonistus un antacīdus, vienlaicīgas lietošanas būtisku ietekmi uz alpeliziba farmakokinētiku. Tādēļ alpelizibu var lietot vienlaicīgi ar skābi mazinošiem līdzekļiem, nodrošinot, ka alpelizibu lieto tūdaļ pēc ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4 induktori

Veseliem pieaugušajiem (n=25) 600 mg rifampīna (spēcīgs CYP3A4 induktors) lietošana vienu reizi dienā 7 dienas, kam sekoja vienlaicīga lietošana ar vienu 300 mg alpeliziba perorālu devu 8. dienā, samazināja alpeliziba C_{max} par 38% un AUC par 57%. 600 mg rifampīna lietošana vienu reizi dienā 15 dienas vienlaikus ar 300 mg alpeliziba lietošanu vienu reizi dienā, sākot no 8. līdz 15. dienai, samazināja alpeliziba līdzsvara koncentrācijas C_{max} par 59% un AUC par 74%.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru samazina alpeliziba AUC, kas var samazināt alpeliziba efektivitāti. Jāizvairās no alpeliziba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, apalutamīdu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu, rifampīnu, asinszāli) un jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamas zāles bez CYP3A4 inducēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu.

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt alpelizibs

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem (piemēram, everolimu, midazolāmu), CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu), CYP2C9 substrātiem (piemēram, varfarīnu), CYP2C19 substrātiem (piemēram, omeprazolu), devas pielāgošana nav nepieciešama. CYP2B6 substrātam, lietojot vienlaicīgi ar alpelizibu, netika novērotas būtiskas iedarbības izmaiņas, tomēr rezultāti jāapsver piesardzīgi ierobežoto datu dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot alpelizibu vienlaicīgi ar everolimu, jutīgu CYP3A4 substrātu, tika apstiprināts, ka nepastāv klīniski nozīmīgas alpeliziba un CYP3A4 substrātu farmakokinētiskas mijiedarbības (AUC samazināšanās par 11,2%). Lietojot alpelizibu devu diapazonā no 250 līdz 300 mg, netika novērotas everolima iedarbības izmaiņas.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar alpelizibu palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un 19% attiecīgi AUC_{inf} un C_{max} , salīdzinot ar lietošanu tikai ar S-varfarīnu, kas liecina, ka alpelizibs ir viegls CYP2C9 inhibitors.

Zāles, kas ir transportolbaltumvielu substrāti

In vitro novērtējumi liecināja, ka alpelizibam (un/vai tā metabolītam BZG791) ir potenciāls inhibēt OAT3 zāļu transportolbaltumvielas un zarnu BCRP un P-gp aktivitāti. Alpelizibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem šo transportolbaltumvielu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, jo alpelizibs var palielināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu alpeliziba un hormonālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbības potenciālu, nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Piqray ir paredzēts lietošanai vīriešiem un sievietēm pēc menopauzes. To nedrīkst lietot sievietēm, kuras ir vai varētu būt grūtnieces, vai baro bērnu ar krūti (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē, ka pētījumi ar dzīvniekiem un darbības mehānisms liecina, ka alpelizibs var būt kaitīgs augļa attīstībai. Embriofetālas attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem liecināja, ka alpeliziba perorāla lietošana organoģenēzes laikā izraisīja embriotoksicitāti, fetotoksicitāti un teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Gadījumā, ja reproduktīva vecuma sievietes lieto Piqray, viņām ir jālieto efektīva kontracepcija (piemēram, divkāršās barjeras metode) ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Piqray lietošanas pārtraukšanas.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru partnerēm ir grūtniecība, iespējams, ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība, Piqray lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc lietošanas pārtraukšanas dzimumakta laikā jālieto prezervatīvi.

Informāciju par fulvestranta izrakstīšanu skatīt zāļu apraksta 4.6. apakšpunktā.

Grūtniecība

Piqray nav indicēts un to nedrīkst lietot sievietes, kuras ir grūtnieces vai kurām var iestāties grūtniecība (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Dati par alpeliziba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piqray lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama.

Reproduktīva vecuma sievietēm pirms ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas ir jāpārbauda grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alpelizibs izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā.

Ņemot vērā nopietnu nevēlamu blakusparādību risku ar krūti barotam zīdainim, ārstēšanas laikā ar Piqray un vismaz 1 nedēļu pēc Piqray pēdējās devas sievietēm ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Klīniskie dati par alpeliziba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes un fertilitātes pētījumiem ar dzīvniekiem, alpelizibs var samazināt fertilitāti vīriešiem un reproduktīva vecuma sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Piqray nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja ārstēšanas laikā viņiem rodas nogurums vai neskaidra redze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profils pamatojas uz 376 pacientu apvienotajiem drošuma datiem dubultmaskēto, placebo kontrolēto III fāzes pētījumu CBYL719C2301 (N=284) un CBYL719C2303 (N=92) Piqray un fulvestranta grupā.

Visbiežākās NBP (ziņotas ar biežumu >20% apvienotā mutāciju un nemutāciju pētījuma populācijā) bija paaugstināts glikozes līmenis plazmā (77,4%), paaugstināts kreatinīna līmenis (68,9%), caureja (57,7%), pazemināts limfocītu skaits (56,4%), paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (54,5%), izsitumi (50,0%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (47,6%), slikta dūša (46,3%), anēmija (45,7%), nogurums (43,4%), paaugstināts lipāzes līmenis (40,2%), samazināta ēstgriba (35,4%), stomatīts (27,1%), pazemināts glikozes līmenis plazmā (26,9%), vemšana (26,9%), samazināta ķermeņa masa (25,0%), pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (APTL) (24,5%), hipokalcēmija (23,7%), un gļotādu iekaisums (20,5%).

Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes NBP (ziņotas ar biežumu ≥2%) bija paaugstināts glikozes līmenis plazmā (35,6%), izsitumi (20,2%), paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (13,3%), samazināts limfocītu skaits (8,8%), paaugstināts lipāzes līmenis (6,6%), caureja (6,1%), samazināta ķermeņa masa (5,9%), nogurums (5,3%), hipokaliēmija (5,1%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (4,5%), anēmija (4,0%), hipertensija (4,0%), paaugstināts kreatinīna līmenis (2,9%), stomatīts (2,9%), slikta dūša (2,4%), žokļa osteonekroze (2,4%), gļotādu iekaisums (2,4%) un akūts nieru bojājums (2,1%).

Biežākās NBP, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, bija hiperglikēmija (5,6%), izsitumi (5,1%), caureja (2,7%) un nogurums (1,9%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

NBP III fāzes klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē (7. tabula) ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klases. Katrā orgānu sistēmas klasē blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, sākumā norādot visbiežāk novērotās reakcijas. Katrā biežuma grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Turklāt atbilstoša biežuma kategorija katrai zāļu blakusparādībai noteikta, pamatojoties uz šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabula. III fāzes klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās NBP

Nevēlamās blakusparādības	Jebkura pakāpe (%)		3. vai 4. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas			
Urīnceļu infekcija ¹	Bieži	35 (9,3)	2 (0,5)*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Anēmija	Ļoti bieži	172 (45,7)	15 (4,0)*
Samazināts limfocītu skaits	Ļoti bieži	212 (56,4)	33 (8,8)
Samazināts trombocītu skaits	Ļoti bieži	53 (14,1)	3 (0,8)
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība ²	Bieži	13 (3,5)	2 (0,5)*
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Paaugstināts glikozes līmenis plazmā	Ļoti bieži	291 (77,4)	134 (35,6)
Pazemināts glikozes līmenis plazmā	Ļoti bieži	101 (26,9)	1 (0,3)
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	133 (35,4)	7 (1,9)*
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	48 (12,8)	19 (5,1)
Hipokalcēmija ³	Ļoti bieži	89 (23,7)	6 (1,6)
Pazemināts magnija līmenis	Ļoti bieži	40 (10,6)	2 (0,5)*
Dehidratācija	Bieži	10 (2,7)	1 (0,3)*
Ketoacidoze ⁴	Retāk	3 (0,8)	3 (0,8)
Hiperglikēmisks hiperosmolārs neketotisks sindroms (HHNKS) [#]	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Psihiskie traucējumi			
Bezmiegs	Bieži	28 (7,4)	
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes ⁵	Ļoti bieži	60 (16,0)	2 (0,5)*
Disgeizija ⁶	Ļoti bieži	52 (13,8)	1 (0,3)*
Acu bojājumi			
Neskaidra redze	Bieži	16 (4,3)	1 (0,3)*
Sausās acs sindroms	Bieži	10 (2,7)	
Uveīts	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipertensija	Bieži	34 (9,0)	15 (4,0)
Limfedēma	Bieži	20 (5,3)	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Pneimonīts ⁷	Bieži	6 (1,6)	2 (0,5)*

Nevēlamās blakusparādības	Jebkura pakāpe (%)		3. vai 4. pakāpe (%)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	217 (57,7)	23(6,1)*
Slikta dūša	Ļoti bieži	174 (46,3)	9 (2,4)*
Stomatīts ⁸	Ļoti bieži	102 (27,1)	11 (2,9)*
Vemšana	Ļoti bieži	101 (26,9)	2 (0,5)*
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	63 (16,8)	5 (1,3)*
Dispepsija	Ļoti bieži	39 (10,4)	1 (0,3)
Zobu sāpes	Bieži	13 (3,5)	1 (0,3)*
Gingivīts	Bieži	11 (2,9)	1 (0,3)*
Smaganu sāpes	Bieži	12 (3,2)	
Heilīts	Bieži	8 (2,1)	
Pankreatīts	Retāk	1 (0,3)	1 (0,3)
Kolīts [#]	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi ⁹	Ļoti bieži	188 (50,0)	76 (20,2)*
Alopēcija	Ļoti bieži	63 (16,8)	
Nieze	Ļoti bieži	61 (16,2)	3 (0,8)*
Sausa āda ¹⁰	Ļoti bieži	56 (14,9)	1 (0,3)*
Eritēma ¹¹	Bieži	22 (5,9)	3 (0,8)*
Dermatīts ¹²	Bieži	12 (3,2)	2 (0,5)*
Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	Bieži	7 (1,9)	
Daudzformu eritēma	Retāk	3 (0,8)	2 (0,5)*
Stīvensa-Džonsona sindroms	Retāk	2 (0,5)	2 (0,5)*
Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) [#]	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Angioedēma [#]	Nav zināms	Nav zināms	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Muskuļu spazmas ¹³	Bieži	26 (6,9)	
Mialģija	Bieži	23 (6,1)	2 (0,5)*
Žokļa osteonekroze ¹⁴	Bieži	19 (5,1)	9 (2,4)*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Akūts nieru bojājums	Bieži	22 (5,9)	8 (2,1)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Nogurums ¹⁵	Ļoti bieži	163 (43,4)	20 (5,3)*
Ģlotādu iekaisums	Ļoti bieži	77 (20,5)	9 (2,4)*
Perifēra tūska	Ļoti bieži	56 (14,9)	
Pireksija	Ļoti bieži	61 (16,2)	3 (0,8)
Ģlotādu sausums ¹⁶	Ļoti bieži	46 (12,2)	1 (0,3)
Tūska ¹⁷	Bieži	23 (6,1)	

Nevēlamās blakusparādības		Jebkura pakāpe (%)	3. vai 4. pakāpe (%)
Izmeklējumi			
Ķermeņa masas samazināšanās	Ļoti bieži	94 (25,0)	22 (5,9)*
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Ļoti bieži	259 (68,9)	11 (2,9)
Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis	Ļoti bieži	205 (54,5)	50 (13,3)
Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	179 (47,6)	17 (4,5)
Paaugstināts lipāzes līmenis	Ļoti bieži	151 (40,2)	25 (6,6)
Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (APTL)	Ļoti bieži	92 (24,5)	3 (0,8)*
Pazemināts albumīna līmenis	Ļoti bieži	50 (13,3)	1 (0,3)*
Paaugstināts glikozētais hemoglobīns	Bieži	10 (2,7)	
* Nebija novērotas 4. pakāpes NBP # Pēcreģistrācijas periodā ziņotās blakusparādības. Šie ziņojumi pamatojas uz spontānajiem ziņojumiem, kuriem ne vienmēr ir iespējams precīzi noteikt blakusparādību biežumu vai cēloņsakarību ar zāļu iedarbību. 1 Urīnceļu infekcija: ietver arī vienu urosepses gadījumu 2 Paaugstināta jutība: ietver arī alerģisku dermatītu 3 Hipokalcēmija: ietver arī koriģētā kalcija līmeņa pazemināšanos 4 Ketoacidoze: ietver arī diabētisko ketoacidozi (skatīt 4.4. apakšpunktu) 5 Galvassāpes: ietver arī diskomfortu galvā 6 Disgeizija: ietver arī ageiziju, hipogeiziju 7 Pneimonīts: ietver arī intersticiālu plaušu slimību 8 Stomatīts: ietver arī aftozas čūlas un mutes gļotādas čūlas 9 Izsitumi: ietver arī makulopapulozus izsitumus, makulozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus 10 Sausa āda: ietver arī ādas plaisas, kserozi, kserodermu 11 Eritēma: ietver arī ģeneralizētu eritēmu 12 Dermatīts: ietver arī akne līdzīgu dermatītu 13 Muskuļu spazmas: ietver arī diskomfortu muskuļos 14 Žokļa osteonekroze: ietver arī osteonekrozi 15 Nogurums: ietver arī astēniju 16 Gļotādu sausums: ietver arī sausu muti, vulvovaginālu sausumu, sausas lūpas 17 Tūska: ietver arī sejas pietūkumu, sejas tūsku, plakstiņu tūsku			

Atsevišķu NBP apraksts

Hiperglikēmija

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā par hiperglikēmiju ziņoja 258 (68,6%) pacientam; par 2. pakāpes (GLTD >160-250 mg/dl), 3. pakāpes (GLTD >250-500 mg/dl) un 4. pakāpes (GLTD >500 mg/dl) notikumiem ziņoja attiecīgi 17,3%, 33,5% un 4,0% pacientu.

Pamatojoties uz sākotnējā stāvokļa GLTD un HbA1c vērtībām, 51% pacientiem tika noteikts pirmsdiabēta stāvoklis (GLTD >100-125 mg/dl [no 5,6 līdz 6,9 mmol/l] un/vai HbA1c 5,7-6,4%) un 4,8% pacientu tika uzskatīti par diabēta slimniekiem (GLTD ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] un/vai HbA1c ≥6,5%). Kopumā 76% pacientu, kuriem sākotnējā stāvoklī bija pirmsdiabēts, alpeliziba lietošanas laikā bija hiperglikēmija (jebkuras pakāpes). Visiem pacientiem ar ≥2. pakāpes hiperglikēmiju (GLTD >160 mg/dl) laika mediāna līdz tās pirmajai izpausmei bija 15 dienas (diapazons: no 5 dienām līdz 1 458 dienām) (pamatojoties uz laboratoriskiem rādītājiem). ≥2. pakāpes hiperglikēmijas ilguma mediāna bija 8 dienas (95% TI: no 8 līdz 10 dienām). Pacientiem ar ≥2. pakāpes hiperglikēmiju laika mediāna līdz uzlabojumam (vismaz viena pakāpe no pirmā notikuma) bija 8 dienas (95% TI: no 8 līdz 10 dienām). 95,0% pacientu, kuri turpināja lietot fulvestrantu pēc Piqray lietošanas pārtraukšanas, GLTD līmenis atgriezās sākotnējā stāvoklī (norma).

Hiperglikēmiju ārstēja ar pretdiabēta zālēm, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Izsitumi

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā 195 (51,9%) pacientiem ziņots par izsitumu gadījumiem (ieskaitot makulopapulozus izsitumus, makulozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, dermatītu un aknei līdzīgu dermatītu, zāļu izraisītus izsitumus un izsitumus uz dzimumorgāniem). Izsitumi galvenokārt bija viegli vai vidēji smagi (1. vai 2. pakāpe) ar atbildes reakciju uz terapiju, dažos gadījumos izsitumus pavadīja nieze un sausa āda. Par 2. un 3. pakāpes izsitumiem ziņoja attiecīgi 13,0% un 20,7% pacientu, un laika mediāna līdz pirmajai izpausmei bija 12 dienas (diapazons: no 2 dienām līdz 220 dienām).

Pacientiem, kuri saņēma profilaktisku pretizsitumu terapiju, ieskaitot antihistamīna līdzekļus, par izsitumiem ziņots retāk nekā kopējā populācijā; 28,9%, salīdzinot ar 51,9% visām pakāpēm, 14,1%, salīdzinot ar 20,7% 3. pakāpes, un 4,4%, salīdzinot ar 5,1% izsitumiem, kuru dēļ Piqray lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc. Attiecīgi, sākot ārstēšanu ar Piqray, var apsvērt profilaktisku antihistamīna līdzekļu lietošanu.

Toksiska iedarbība kuņģa-zarnu traktā (slikta dūša, caureja, vemšana)

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā par caureju, sliktu dūšu un vemšanu ziņoja attiecīgi 57,7%, 46,3% un 26,9% pacientu (skatīt 7. tabulu).

Par 2. un 3. pakāpes caureju ziņoja attiecīgi 18,9% un 6,1% pacientu ar laika mediānu līdz ≥ 2 . pakāpes caurejas pirmajai izpausmei 49,5 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 1 731 dienai).

Ārstēšanas ar Piqray laikā ziņots par smagu caureju un tās klīniskām sekām, piemēram, dehidratāciju un akūtu nieru bojājumu, kas mazinājās pēc atbilstošas terapijas (skatīt 4. tabulu). Simptomu kontrolei 40/197 (20,3%) un 135/217 (62,2%) pacientiem izmantoja attiecīgi pretvemšanas līdzekļus (piemēram, ondansetrons) un pretcaurejas līdzekļus (piemēram, loperamīds).

Žokļa osteonekroze (ŽON)

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā par ŽON ziņoja 5,1% pacientu (19/376) Piqray kopā ar fulvestrantu grupā. Visi pacienti ar ŽON iepriekš vai vienlaicīgi saņēma bisfosfonātus (piemēram, zoledronskābi) vai RANK liganda inhibitorus (piemēram, denosumabu). Tādēļ pacientiem, kuri saņem Piqray un bisfosfonātus vai RANK liganda inhibitorus, nevar izslēgt paaugstinātu ŽON attīstības risku.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

III fāzes klīnisko pētījumu apvienotajā drošuma datu kopā pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, kuri tika ārstēti ar alpelizibu kopā ar fulvestrantu, bija lielāka 3. līdz 4. pakāpes hiperglikēmijas sastopamība (44,6%), salīdzinot ar pacientiem vecumā < 65 gadiem (32,4%), kamēr pacientiem < 75 gadu vecumā 3.-4. pakāpes hiperglikēmija bija 36,1%, salīdzinot ar 47,8% pacientu ≥ 75 gadu vecumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Ar pārdozēšanu saistītās blakusparādības bija atbilstošas Piqray drošuma profilam un ietvēra hiperglikēmiju, sliktu dūšu, astēniju un izsitumus.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos, ja nepieciešams, jāuzsāk vispārēja simptomātiska un atbalsta ārstēšana. Piqray antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, fosfatidilinozitola-3-kināzes (PI3K) inhibitori, ATĶ kods: L01EM03

Darbības mehānisms

Alpelizibs ir α -specifisks I klases fosfatidilinozitola-3-kināzes (PI3K α) inhibitors. Funkcijas iegūšanas mutācijas gēnā, kas kodē PI3K katalītisko α apakšvienību (PIK3CA), izraisa PI3K α un AKT signālu aktivāciju, šūnu transformāciju un audzēju veidošanos *in vitro* un *in vivo* modeļos.

Krūts vēža šūnu līnijās alpelizibs inhibēja PI3K pakārtoto mērķu fosforilēšanu, ieskaitot AKT, un uzrādīja aktivitāti šūnu līnijās, kurās bija PIK3CA mutācija.

In vivo alpelizibs inhibēja PI3K/AKT signālceļu un samazināja audzēja augšanu ksenogrāfu modeļos, ieskaitot krūts vēža modeļus.

Pierādīts, ka alpeliziba terapijas izraisītā PI3K inhibēšana palielina estrogēna receptoru (ER) transkripciju krūts vēža šūnās. Alpeliziba un fulvestranta kombinācija uzrādīja palielinātu pretvēža aktivitāti, salīdzinot ar abām terapijām atsevišķi, ksenogrāfu modeļos, kas iegūti no ER-pozitīvām, krūts vēža šūnu līnijām ar PIK3CA mutāciju.

PI3K/AKT signālceļš atbild par glikozes homeostāzi, un hiperglikēmija ir gaidāma PI3K inhibīcijas blakusparādība.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums CBYL719C2301

Piqray novērtēja pivotālā III fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā alpeliziba kombinācijā ar fulvestrantu pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar HR +, HER2– progresējošu (lokāli-reģionālu recidivējošu vai metastātisku) krūts vēzi, kuru slimība bija progresējusi vai recidivējusi aromatāzes inhibitoru saturošas ārstēšanas (ar vai bez CDK4/6 kombinācijas) laikā vai pēc tās.

Kopā pētījumā piedalījās 572 pacienti divās grupās: viena grupa ar krūts vēzi ar PIK3CA mutāciju un viena grupa ar krūts vēzi bez PIK3CA mutācijas. Pacienti tika randomizēti 1:1 attiecībā, lai saņemtu alpelizibu 300 mg kopā ar fulvestrantu vai placebo kopā ar fulvestrantu. Randomizācija tika stratificēta pēc metastāžu klātbūtnes plaušās vai aknās un iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru(-iem).

Grupā ar PIK3CA mutāciju 169 pacienti ar vienu vai vairākām PIK3CA mutācijām (C420R, E542K, E545A, E545D [tikai 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R vai H1047Y) tika randomizēti, lai saņemtu alpelizibu kombinācijā ar fulvestrantu, un 172 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu placebo kombinācijā ar fulvestrantu. Šajā grupā 170 (49,9%) pacientiem bija metastāzes aknās/plaušās, un 20 (5,9%) pacienti bija iepriekš saņēmuši CDK4/6 inhibitoru terapiju.

Pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: no 25 līdz 92 gadiem). 44,9% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un ≤85 gadus veci. Pētījumā iekļautie pacienti bija eiropēdi (66,3%), aziāti (21,7%) un afroamerikāņi (1,2%). Pētījuma populācijā bija viens vīrietis, kurš tika iekļauts PIK3CA mutācijas grupā un ārstēts ar alpelizibu un fulvestrantu. 66,0% un 33,4% cilvēku ECOG funkcionālais stāvoklis bija attiecīgi 0 un 1.

Kopumā 97,7% pacientu bija iepriekš saņēmuši endokrīno terapiju. 67,7% pacientu pēdējā ārstēšana pirms iekļaušanas pētījumā bija endokrīnā terapija. Visbiežāk lietotā endokrīnā terapija bija letrozols un anastrozols. Pēdējās endokrīnās terapija pirms pētījuma uzsākšanas bija terapeitiska 47,8% pacientu un adjuvanta 51,9% pacientu. Kopumā tika uzskatīts, ka 85,6% pacientu ir pret endokrīno terapiju rezistenta slimība; primāra endokrīnā rezistence (*de novo* resistance) tika novērota 13,2% pacientu un sekundāra endokrīnā rezistence (recidīvs/progresēšana pēc sākotnējās atbildes reakcijas) - 72,4% pacientu.

Demogrāfiskais un sākotnējā stāvokļa slimības raksturojums, ECOG funkcionālais stāvoklis, audzēja slodze un iepriekšēja pretvēža terapija bija labi līdzsvaroti starp pētījuma grupām.

Randomizētās ārstēšanas fāzē 300 mg alpeliziba vai placebo lietoja iekšķīgi vienu reizi dienā bez pārtraukuma. Fulvestrantu 500 mg ievadīja intramuskulāri 1. cikla 1. un 15. dienā un pēc tam 28 dienu cikla 1. dienā ārstēšanas fāzes laikā (ievadīšana ±3 dienas).

Pētījuma laikā vai pēc slimības progresēšanas pacientiem nebija atļauts pāriet no placebo uz alpeliziba lietošanu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS), izmantojot Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus (RECIST v1.1), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu pacientiem ar PIK3CA mutāciju. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) pacientiem ar PIK3CA mutāciju.

Citi sekundārie mērķa kritēriji ietvēra PFS pacientiem bez PIK3CA mutācijas, OS pacientiem bez PIK3CA mutācijas.

Primārās efektivitātes analīze

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis PFS primārajā analīzē (datu apkopošanas datums 2018. gada 12. jūnijs), uzrādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos atbilstoši pētnieka vērtējumam grupā ar PIK3CA mutāciju pacientiem, kuri saņēma alpelizibu kopā ar fulvestrantu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar fulvestrantu ar aprēķinātu slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 35% par labu ārstēšanai ar alpelizibu kopā ar fulvestrantu (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Pētījuma C2301 primārā efektivitātes analīze - Efektivitātes rezultātu kopsavilkums, pamatojoties uz RECIST (FAS, grupa ar PIK3CA mutāciju). Datu apkopošanas datums: 2018. gada 12. jūnijs.

	Piqray + fulvestrants (n=169)	Placebo + fulvestrants (n=172)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) mediāna (mēneši, 95% TI)		
Pētnieka radioloģiskais novērtējums [#]		
Grupa ar PIK3CA mutāciju (N=341)	11,0 (7,5 līdz 14,5)	5,7 (3,7 līdz 7,4)
Riska attiecība (95% TI)	0,65 (0,50 līdz 0,85)	
p-vērtība ^a	0,00065	
Maskētas neatkarīgas pārskatīšanas komitejas novērtējums* [#]		
Grupa ar PIK3CA mutāciju (N=173)	11,1 (7,3 līdz 16,8)	3,7 (2,1 līdz 5,6)
Riska attiecība (95% TI)	0,48 (0,32 līdz 0,71)	
p-vērtība	N/P	
TI = ticamības intervāls; N = pacientu skaits; N/P = nav piemērojams		
^a p-vērtība iegūta no vienaspusēja stratificēta <i>log-rank</i> testa.		
[#] Atbilstoši RECIST 1.1		
[*] Pamatojas uz pieeju, izmantojot 50% izlasē balstītu auditu		

Apakšgrupā ar PIK3CA mutāciju PFS apakšgrupu analīze atbilstoši pētnieka novērtējumam pēc randomizācijas stratifikācijas faktoriem liecināja par kopumā konsekventu ārstēšanas ietekmi par labu alpeliziba grupai, neatkarīgi no metastāžu klātbūtnes plaušās/aknās.

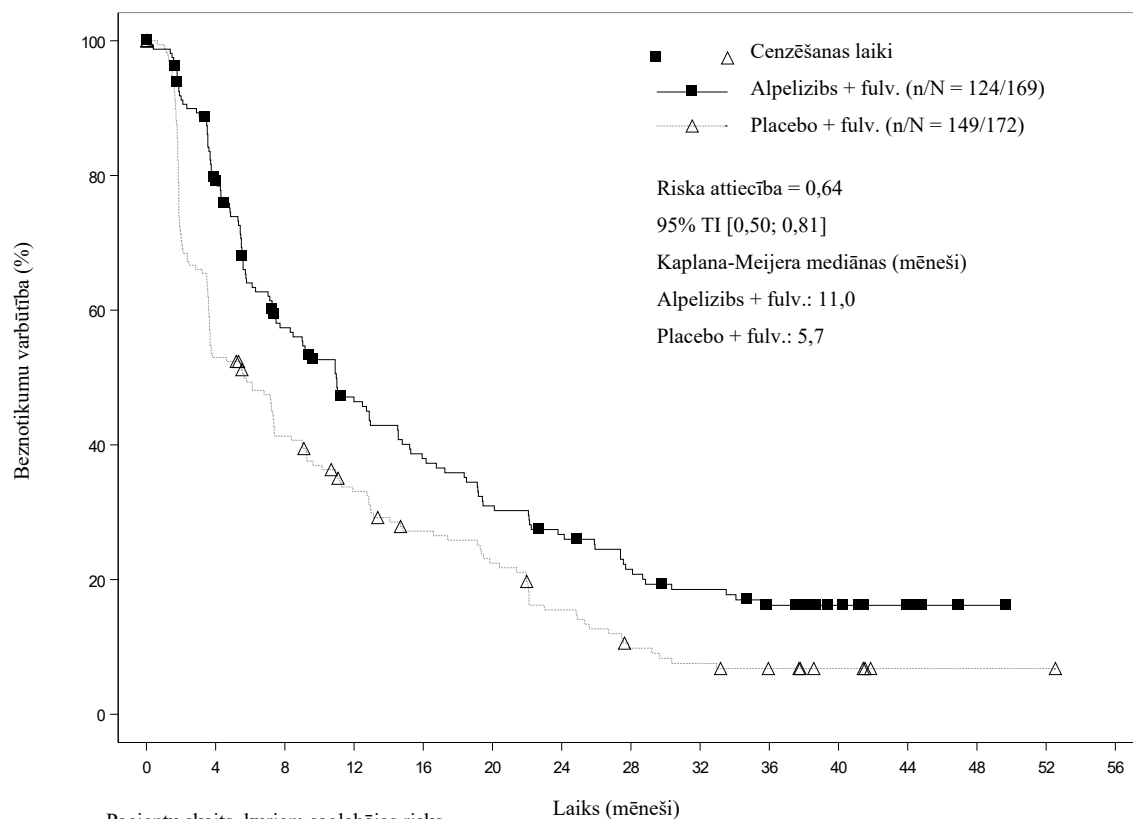
20 pacientiem ar iepriekšēju CDK4/6 inhibitoru lietošanu PFS riska attiecība (RA) bija 0,48 (95% TI: 0,17; 1,36); PFS mediāna bija 1,8 mēneši (95% TI: 1,7; 3,6) placebo kopā ar fulvestrantu grupā un 5,5 mēneši (95% TI: 1,6; 16,8) alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā.

Izmantojot datu apkopošanas datumu 2018. gada 12. jūnijs, PFS rezultāti pacientu ar endokrīno rezistenci apakšgrupā (RA=0,64; 95% TI: 0,49; 0,85, n=292) un pacientiem, kuri bija endokrīni jutīgi (RA=0,87; 95% TI: 0,35; 2,17, n=39), bija labāki alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā. Endokrīni jutīgu pacientu skaits ar PIK3CA mutāciju bija neliels (n=39), un rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Izmantojot datu apkopošanas datumu 2018. gada 12. jūnijs, kopējais atbildes reakcijas rādītājs pacientiem ar novērtējamu slimību sākotnējā stāvoklī bija 35,7% (95% TI: 27,4; 44,7) alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 16,2% (95% TI: 10,4; 23,5) placebo kopā ar fulvestrantu grupā.

Laikā, kad veica galīgo OS analīzi (datu apkopošanas datums 2020. gada 23. aprīlis), tika veikta PFS aprakstoša novērošanas efektivitātes analīze. Ar mediāno ilgumu no randomizācijas līdz datu apkopošanai aptuveni 42 mēneši ziņotie PFS rezultāti saskanēja ar primārās PFS analīzes rezultātiem. Aprēķināts, ka progresēšanas vai nāves risks samazinājās par 36% par labu ārstēšanai ar alpelizibu kopā ar fulvestrantu (RA=0,64; 95% TI: 0,50; 0,81) (1. attēls).

1. attēls Pētījums C2301 - PFS Kaplana-Meijera līkne atbilstoši pētnieka novērtējumam (FAS, grupā ar PIK3CA mutāciju) aprakstošs atjauninājums ar datu apkopošanas datumu 2020. gada 23. aprīlis

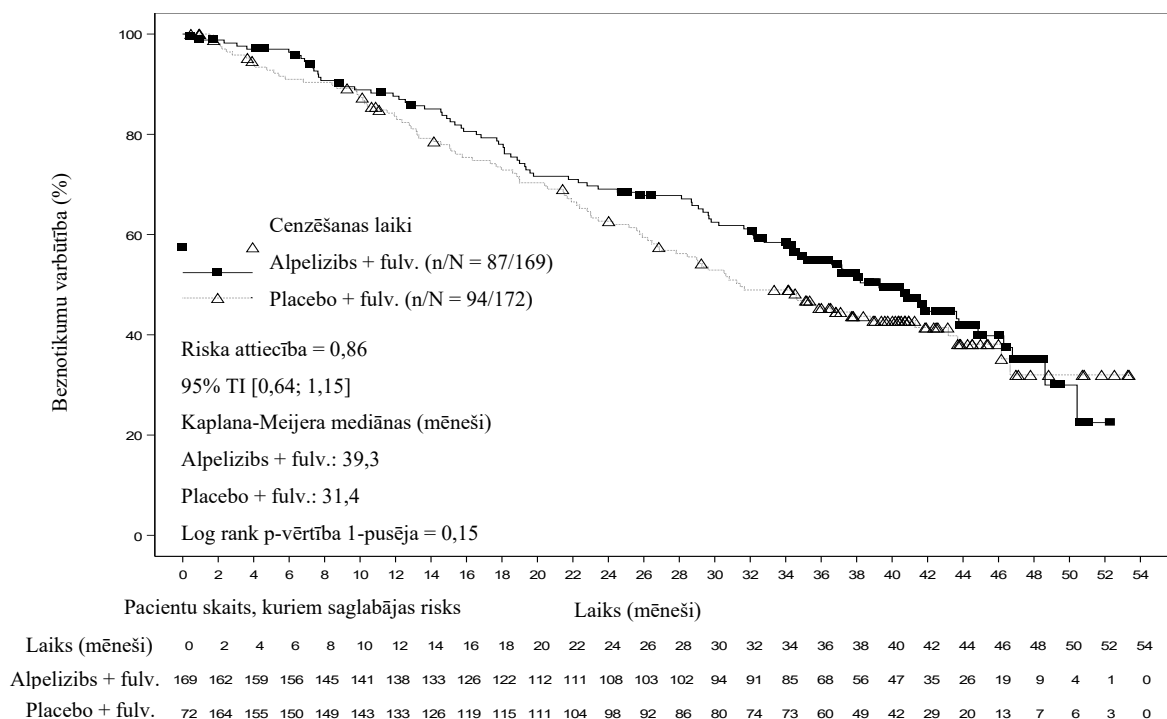


	Pacientu skaits, kuriem saglabājās risks														
Laiks (mēneši)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelizibs + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Galīgā kopējās dzīvildzes analīze

Galīgajā OS analīzē pētījums nesasniedza galveno sekundāro mērķi. Līdz datu apkopošanas datumam 2020. gada 23. aprīlī kopumā ziņoja par 87 (51,5%) nāves gadījumiem alpeliziba un fulvestranta grupā un 94 (54,7%) nāves gadījumiem placebo un fulvestranta grupā. RA bija 0,86 (95% TI: 0,64; 1,15; $p=0,15$, vienaspusējs), un iepriekš noteiktā O'Braiena Fleminga efektivitātes robeža $p \leq 0,0161$ netika pārsniegta. OS mediāna bija 39,3 mēneši (95% TI: 34,1, 44,9) alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 31,4 mēneši (95% TI: 26,8; 41,3) placebo kopā ar fulvestrantu grupā (2. attēls).

2. attēls Pētījuma C2301 galvenā sekundārā analīze – OS Kaplana-Meijera likne (FAS, grupā ar PIK3CA mutāciju) ar datu apkopošanas datumu 2020. gada 23. aprīlis



Pacientu ar iepriekšēju CDK4/6i ārstēšanu (n=20) OS mediāna alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā bija 29,8 mēneši (95% TI: 6,7; 38,2), salīdzinot ar 12,9 mēnešiem (95% TI: 2,5; 34,6) placebo kopā ar fulvestrantu grupā (RA=0,67; 95% TI: 0,21; 2,18).

Grupa bez PIK3CA mutācijas

Pacientiem, kuru audzējiem nebija PIK3CA audu mutācijas, ieguvumu attiecībā uz PFS nenovēroja.

Pētījums CBYL719C2303

Piqray novērtēja arī III fāzes, randomizētā, starptautiskā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā par alpeliziba lietošanu kombinācijā ar fulvestrantu sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar HR +, HER2– (definētu kā imūnhistoķīmija [IHC - *immunohistochemistry*] 0 vai 1+, vai IHC 2+/negatīva *in situ* hibridizācija [ISH-]) progresējošu krūts vēzi ar PIK3CA mutāciju, kuru slimība bija progresējusi vai recidivējusi aromatāzes inhibitoru (AI) kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru ārstēšanas laikā vai pēc tās.

Primārās efektivitātes analīzes laikā (datu apkopošanas datums: 2024. gada 15. oktobris) kopumā 188 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu alpelizibu 300 mg kopā ar fulvestrantu vai placebo kopā ar fulvestrantu. Randomizācija tika stratificēta pēc metastāžu klātbūtnes plaušās un/vai aknās un iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru(-iem) (adjuvanta terapija salīdzinājumā ar metastātiskas slimības terapiju).

Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: no 32 līdz 84 gadiem). Kopumā 41,0% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Lielākā daļa iekļauto pacientu bija eiropēidās rases pārstāvji (89,9%). Pētījuma populācijā bija divi vīrieši, kuri tika ārstēti ar placebo kopā ar fulvestrantu. Kopumā attiecīgi 60,1% un 38,3% pacientu ECOG funkcionālais statuss bija 0 un 1.

Visiem pacientiem bija progresējošs krūts vēzis ar PIK3CA mutāciju, un viņi iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar aromatāzes inhibitoru un CDK4/6 inhibitoru. Deviņdesmit trīs (98,9%) pacienti pēdējo iepriekšējo terapiju ar CDK4/6 inhibitoru saņēma metastātiskas slimības gadījumā, savukārt 1 (1,1%) pacients to saņēma adjuvantas terapijas ietvaros. Letrozols bija visbiežāk lietotais aromatāzes inhibitors, bet ribociklībs un palbociklībs — visbiežāk lietotie CDK4/6 inhibitori. Pēdējās endokrīnās terapijas lietošanas apstākļi pirms iekļaušanas pētījumā bija metastātiskas slimības terapija 97,3% pacientu un adjuvanta terapija 9,6% pacientu. Kopumā tika uzskatīts, ka 83,5% pacientu slimība ir endokrīnrezistenta; primāra endokrīnā rezistence (*de novo* rezistence) tika novērota 6,9% pacientu, bet sekundāra endokrīnā rezistence (recidīvs/progresēšana pēc sākotnējās atbildes reakcijas) — 76,6% pacientu. Metastātiskas slimības gadījumā ķīmijterapiju pirms pētījuma bija saņēmuši attiecīgi 12,8% un 18,1% pacientu alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un placebo kopā ar fulvestranta grupā.

Demogrāfiskais un sākotnējās slimības raksturojums, ECOG funkcionālais statuss, audzēja slodze un iepriekšēja pretvēža terapija pētījuma grupās bija labi līdzsvaroti.

Randomizētās ārstēšanas fāzē 300 mg alpeliziba vai placebo lietoja iekšķīgi vienu reizi dienā bez pārtraukuma. Fulvestrantu 500 mg ievadīja intramuskulāri 1. cikla 1. un 15. dienā un pēc tam 28 dienu cikla 1. dienā ārstēšanas fāzē.

Pacientiem bija atļauts pāriet no placebo uz alpelizibu pēc maskētas neatkarīgas pārskata komitejas (BIRC – *blinded independent review committee*) apstiprinātas slimības progresēšanas.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija PFS, izmantojot RECIST v1.1 kritērijus, pamatojoties uz BIRC novērtējumiem. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS, kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *overall response rate*) un klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR – *clinical benefit rate*), pamatojoties uz BIRC novērtējumiem.

Primārā efektivitātes analīze

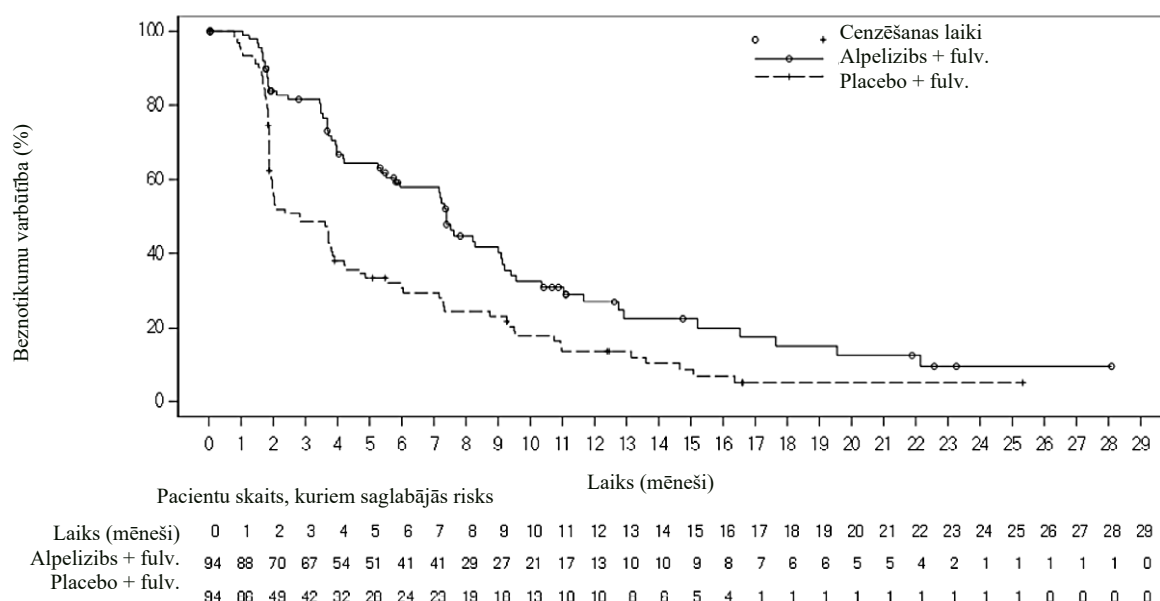
Pētījumā tika sasniegts primārais mērķis PFS primārajā analīzē (datu apkopošanas beigu datums: 2024. gada 15. oktobris), uzrādot statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos saskaņā ar BIRC novērtējumu pacientiem, kuri saņēma alpelizibu kopā ar fulvestrantu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar fulvestrantu (skatīt 9. tabulu un 3. attēlu).

Pacientiem ar izmērāmu slimību sākotnējā novērtējumā kopējais atbildes reakcijas rādītājs bija 24,7% (95% TI: 16,0; 35,3) alpeliziba un fulvestranta grupā un 4,4% (95% TI: 1,2; 11,0) placebo un fulvestranta grupā (datu apkopošanas datums 2024. gada 15. oktobris).

9. tabula. Pētījuma C2303 primārā efektivitātes analīze - efektivitātes rezultātu kopsavilkums, pamatojoties uz RECIST (FAS) ar datu apkopošanas datumu 2024. gada 15. oktobris.

Efektivitātes kritērijs	Piqray + fulvestrants (n=94)	Placebo + fulvestrants (n=94)
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^a		
Notikumi (progresēšana vai nāve), n (%)	62 (66,0)	79 (84,0)
Progresēšanas	56 (59,6)	70 (74,5)
Nāves	6 (6,4)	9 (9,6)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	7,4 (5,52; 9,10)	2,8 (1,94; 3,84)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,52 (0,37; 0,72)	
p-vērtība ^c	<0,0001	
TI = ticamības intervāls; n = pacientu skaits.		
^a Pamatojoties uz BIRC novērtējumu.		
^b Stratificēts Koksas modelis, izmantojot tos pašus stratifikācijas faktorus kā log-rank testam.		
^c p vērtība iegūta no stratificēta log-rank testa ar kopējo vienpusējo 2,5% nozīmīguma līmeni.		

3. attēls Pētījums C2303 – PFS Kaplana-Meijera līkne atbilstoši BIRC novērtējumam (FAS) ar datu apkopošanas datumu 2024. gada 15. oktobris

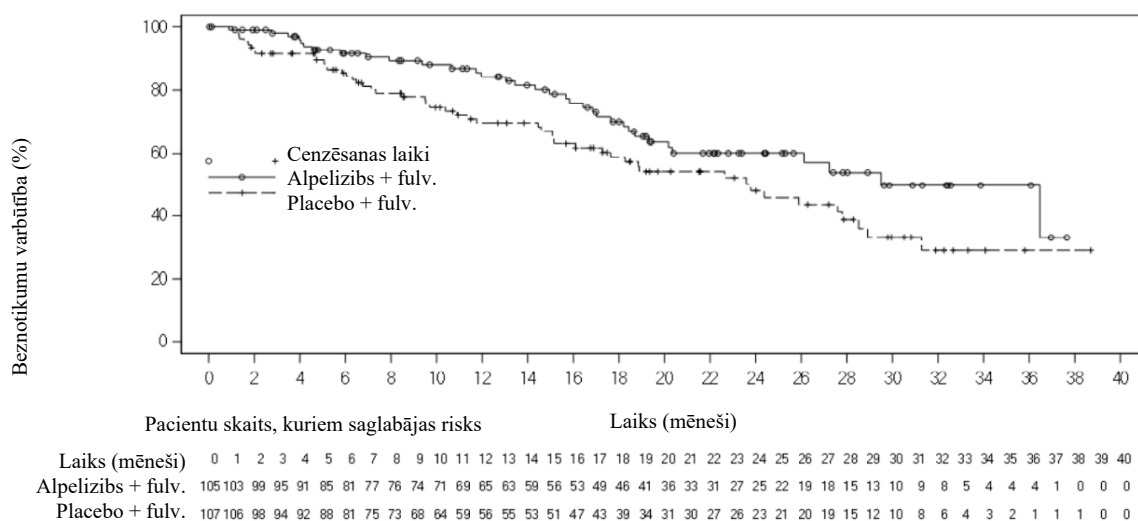


Stratificēts log-rank tests un stratificēts Kokska modelis, izmantojot stratifikācijas slāņus saskaņā ar IRT, kas definēti pēc: (i) plaušu un/vai aknu metastāžu klātbūtnes.

Galīgā OS analīze

Galīgā OS analīze tika veikta 212 pacientiem (105 alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 107 placebo kopā ar fulvestrantu grupā) datu apkopošanas beigu datumā 2025. gada 26. maijā ar 24 papildu randomizētiem pacientiem (11 alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 13 placebo kopā ar fulvestrantu grupā), salīdzinot ar primāro analīzi. Galīgajā analīzē kopumā tika ziņots par 34 (32,4%) nāves gadījumiem alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 50 (46,7%) nāves gadījumiem placebo kopā ar fulvestrantu grupā. HR bija 0,64 (95% TI: 0,41; 0,99; nominālā $p=0,021$, vienaspusēja). OS mediāna bija 29,5 mēneši (95% TI: 20,17; NN) alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupā un 23,8 mēneši (95% TI: 17,28; 28,52) placebo kopā ar fulvestrantu grupā (4. attēls). Četrdesmit trīs ar placebo kopā ar fulvestrantu ārstēti pacienti (40,2%), kuriem BIRC apstiprināja slimības progresēšanu, pārgāja uz alpeliziba kopā ar fulvestrantu grupu.

4. attēls Pētījums C2303 – OS Kaplana-Meijera līkne (FAS) ar datu apkopošanas datumu 2025. gada 26. maijs



Stratificēts log-rank tests un stratificēts Koksa modelis, izmantojot stratifikācijas slāņus saskaņā ar IRT, kas definēti pēc: (i) plaušu un/vai aknu metastāžu klātbūtnes.

Fulvestranta iepriekšēja lietošana pētījumā CBYL719X2101

Pacienti, kuri iepriekš bija lietojuši fulvestrantu, netika iekļauti pivotālajos pētījumos. I fāzes pētījumā CBYL719X2101 39 pētāmās personas norādīja, ka iepriekš ir lietojušas fulvestrantu. Labākā vispārējā atbildes reakcija, lietojot alpelizibu kopā ar fulvestrantu 21 pacientam ar PIK3CA mutācijām un novērtējamu slimību sākotnējā stāvoklī bija daļēja atbildes reakcija 7 pacientiem, stabila slimība 11 pacientiem un progresējoša slimība 2 pacientiem. Tādējādi pierādījumi par šīs ārstēšanas efektivitāti pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar fulvestrantu, nav pierādīta, jo pašlaik datu apjoms ir nepietiekams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Piqray vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alpeliziba farmakokinētika tika pētīta pacientiem, kuri lietoja perorālu devu shēmu diapazonā no 30 līdz 450 mg dienā. Veseli cilvēki saņēma vienreizējas perorālas devas no 300 līdz 400 mg. Farmakokinētika bija salīdzināma starp onkoloģiskiem pacientiem un veseliem cilvēkiem.

Uzsūkšanās

Pēc alpeliziba iekšķīgas lietošanas laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija no 2,0 līdz 4,0 stundām, neatkarīgi no devas, laika vai lietošanas shēmas. Pamatojoties uz uzsūkšanās modelēšanu, aprēķinātā biopieejamība ir ļoti augsta (>99%) pēc maltītes, bet zemāka tukšā dūšā (~68,7%, lietojot 300 mg devu). Paredzams, ka lielākajai daļai pacientu alpeliziba līdzsvara koncentrācijas stāvoklis plazmā varētu tikt sasniegts 3. dienā pēc terapijas uzsākšanas, lietojot zāles katru dienu.

Pārtikas ietekme

Alpeliziba uzsūkšanos ietekmē pārtika. Veseliem brīvprātīgajiem pēc vienreizējas 300 mg alpeliziba perorālas devas, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, augsta tauku satura augstu kaloriju (ATAK) maltīte (985 kalorijas ar 58,1 g tauku) palielināja AUC_{inf} par 73% un C_{max} par 84%, un zema tauku satura zemu kaloriju (ZTZK) maltīte (334 kalorijas ar 8,7 g tauku) palielināja AUC_{inf} par 77% un C_{max} par 145%. Būtisku AUC_{inf} atšķirību starp ZTZK un ATAK maltīti neatklāja, ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,978 (TI: 0,876, 1,09), norādot, ka ne tauku saturam, ne kopējam kaloriju patēriņam nav ievērojamas ietekmes uz uzsūkšanos. Paaugstināta šķīdība kuņģa-zarnu traktā žults ietekmē, kas izdalās kā atbildes reakcija uz uzturu, ir iespējams pārtikas ietekmes iemesls. Tāpēc Piquay jālieto tūlīt pēc ēšanas, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Izkliede

Alpelizibs mēreni saistās ar olbaltumvielām ar 10,8% brīvo frakciju neatkarīgi no koncentrācijas. Alpeliziba izkliede bija vienāda eritrocītos un plazmā ar vidējo asins/plazmas attiecību *in vivo* 1,03. Tā kā alpelizibs ir cilvēka izplūdes transportolbaltumvielu substrāts, nav paredzams, ka tas šķērsos hematoencefālisko barjeru cilvēkam. Aprēķinātais alpeliziba izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}/F) ir 114 litri (starpsubjektu CV% 49%).

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecināja, ka galvenais metaboliskais ceļš ir hidrolīzes metabolīta BZG791 veidošanās ķīmiskās un enzimatiskās amīdu hidrolīzes ceļā, kam sekoja CYP3A4 mediēta hidroksilācija. Alpeliziba hidrolīze notiek sistēmiski gan ķīmiskas sadalīšanās, gan enzimatiskas hidrolīzes ceļā ar universāli ekspresētiem augstas kapacitātes enzīmiem (esterāzes, amidāzes, holīnesterāze), kas neaprobežojas tikai ar aknām. CYP3A4 mediētie metabolīti un glikuronīdi veidoja ~ 15% no devas; BZG791 veidoja ~ 40-45% no devas. Pārējā deva, kas neizmainītā alpeliziba veidā tika konstatēta urīnā un fēcēs, vai nu izdalījās alpeliziba veidā, vai neuzsūcās.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi pēc maltītes alpeliziba klīrenss ir zems – 9,2 l/st (CV% 21%). No populācijas aprēķinātais eliminācijas pusperiods, neatkarīgi no devas un laika, bija no 8 līdz 9 stundām līdzsvara stāvoklī, lietojot 300 mg vienu reizi dienā.

Masas līdzsvara pētījumā cilvēkiem pēc perorālas lietošanas alpelizibs un tā metabolīti galvenokārt tika konstatēti fēcēs (81,0%) alpeliziba veidā vai metabolizēti kā BZG791. Izdalīšanās urīnā ir neliela (13,5%), ar alpelizibu neizmainītā veidā (2,0%). Pēc vienreizējas perorālas $[^{14}C]$ -alpeliziba devas lietošanas 8 dienu laikā tika atklāti 94,5% no kopējās ievadītās radioaktīvās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Noteikts, ka farmakokinētika ir lineāra attiecībā uz devu un laiku, lietojot pēc maltītes devas no 30 līdz 450 mg. Pēc vairākām devām alpeliziba iedarbība (AUC) līdzsvara stāvoklī ir tikai nedaudz augstāka nekā vienas devas iedarbība, ar vidējo uzkrāšanos no 1,3 līdz 1,5, lietojot zāles katru dienu.

Metaboliskā mijiedarbība

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrāti

Zāļu mijiedarbības pētījumā 300 mg alpeliziba atkārtotu devu lietošana vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4 (midazolāms), CYP2C8 (repaglinīds), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (omeprazols) un CYP2B6 (bupropions) substrātiem vienas devas veidā, ievadot jaukti, parādīja, ka nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas mijiedarbības. Dati par CYP2B6 substrātu (bupropionu) ir jāinterpretē piesardzīgi maza paraugkopas lieluma dēļ.

Veseliem cilvēkiem CYP2C9 substrāta (S-varfarīna) vienlaicīga lietošana ar atkārtotām 300 mg alpeliziba devām līdzsvara koncentrācijā palielināja S-varfarīna iedarbību vidēji par 34% un 19% attiecīgi AUC_{inf} un C_{max} , salīdzinot ar S-varfarīna lietošanu atsevišķi. Tas norāda, ka alpelizibs ir vājš CYP2C9 inhibitors.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar jutīgo CYP3A4 un P-gp substrātu everolimu pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem AUC samazinājās par 11,2%. Zāļu mijiedarbības ar CYP3A4 substrātiem rezultātā nav gaidāmas nekādas klīniski nozīmīgas izmaiņas.

CYP3A4 induktori

Zāļu mijiedarbības pētījumā vienlaicīga alpeliziba un rifampīna, spēcīga CYP3A4 induktora, lietošana apstiprināja, ka pastāv klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp alpelizibu un spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar transportolbaltumvielām saistīta mijiedarbība

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt alpeliziba (un/vai tā metabolīta BZG791) inhibējošo ietekmi uz nieru organisko anjonu transportolbaltumvielu OAT3 pacientiem, lietojot terapeitiskajās devās.

Alpelizibs *in vitro* uzrādīja tikai vāju universālo izplūdes transportolbaltumvielu (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), šķīstošo nesēju transportolbaltumvielu aknu ieejā (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) un šķīstošo nesēju transportolbaltumvielu nierēs (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K) inhibēšanu. Tā kā nesaistītas sistēmiskas līdzsvara stāvokļa koncentrācijas (vai koncentrācijas pie aknu ieejas) gan terapeitiskajā devā, gan maksimāli pieļaujamajā devā ir ievērojami zemākas nekā eksperimentāli noteiktās nesaistītās inhibēšanas konstantes vai IC_{50} , inhibēšanai nav klīniskas nozīmes. Augstās alpeliziba koncentrācijas dēļ zarnu lūmenā nevar pilnībā izslēgt ietekmi uz zarnu P-gp un BCRP.

Īpašās pacientu grupas

Vecuma, ķermeņa masas un dzimuma ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecums, ķermeņa masa vai dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē alpeliziba sistēmisko iedarbību, kā dēļ būtu jāpielāgo Piqray deva.

Pediatriskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem)

Piqray farmakokinētika, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci vai vecāki)

No 376 pacientiem, kuri saņēma Piqray kopā ar fulvestrantu III fāzes pētījumos, 157 pacienti bija ≥ 65 gadus veci un 46 pacienti bija vecumā no 75 līdz 87 gadiem. Piqray iedarbības atšķirības šiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase/etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīze un I fāzes pētījuma farmakokinētikas analīze japāņu pacientiem ar vēzi liecināja, ka etniskā piederība klīniski nozīmīgi neietekmē Piqray sistēmisko iedarbību.

Beznodalījumu analīzes farmakokinētikas rādītāji pēc vienreizējas un vairākām Piqray dienas devām japāņu pacientiem bija ļoti līdzīgi tiem, par kuriem ziņoja eiropēdu rases pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti 117 pacienti ar normālu nieru darbību ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 108 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($eGFR$ 60 to <90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} no 60 līdz <90 ml/min) un 45 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($eGFR$ no 30 līdz <60 ml/min/1,73 m²), viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja alpeliziba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi maz ietekmēja alpeliziba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Alpeliziba vidējā iedarbība palielinājās 1,26 reizes pacientiem ar smagiem (GMR: 1,00 C_{max} ; 1,26 $AUC_{pēd}/AUC_{inf}$) aknu darbības traucējumiem.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti 230 pacienti ar normālu aknu darbību, 41 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem un neviens pacients ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (un kas atbilst īpašā aknu darbības traucējumu pētījuma secinājumiem), viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi neietekmēja alpeliziba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums un atkārtotu devu toksicitāte

Lielākā daļa novēroto alpeliziba efektu bija saistīti ar alpeliziba kā p110 α specifiskā PI3K ceļa inhibitora farmakoloģisko aktivitāti, piemēram, ietekme uz glikozes homeostāzi, kas izraisa hiperglikēmiju, un paaugstināta asinsspiediena risku. Kaulu smadzenes un limfoīdie audi, aizkuņģa dziedzeris un daži abu dzimumu reproduktīvie orgāni bija galvenie blakusparādību mērķa orgāni. Ietekme uz kaulu smadzenēm un limfoīdajiem audiem parasti bija atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu. Ietekme uz aizkuņģa dziedzeri un reproduktīviem orgāniem nebija pilnīgi atgriezeniska, bet uzrādīja tendenci uz atgriezeniskumu. Izpētes pētījumos žurkām tika atrasti pierādījumi par iekaisīgām izmaiņām ādā.

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģija

In vitro hERG kanālu (IC_{50} 9,4 μ M) inhibīcija tika novērota koncentrācijā, kas ~13 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu 300 mg/dienā. Suņiem nozīmīgu elektrofizioloģisko efektu nenovēroja.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Alpeliziba standarta genotoksicitātes *in vitro* pētījumu rezultāti bija negatīvi. Alpelizibs nebija genotoksisks atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām, kurā tika integrēta mikrokodolu analīze, līdz iedarbības līmenim, kas aptuveni divas reizes pārsniedz paredzamo iedarbību (AUC) cilvēkiem, lietojot ieteicamo 300 mg devu.

Alpelizibs nebija kancerogēns divu gadu kancerogenitātes pētījumā, kas tika veikts ar žurkām un kurā zāles tika ievadītas katru dienu perorāli, caur zondi līdz 4 mg/kg devās (aptuveni 0,2 reizes lielāka klīniskā iedarbība pacientiem, lietojot augstāko ieteicamo devu 300 mg/dienā, pamatojoties uz AUC).

Reproduktīvā toksicitāte

Embriofetālas attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem liecināja, ka alpeliziba perorāla lietošana organoģenēzes laikā izraisīja embriotoksicitāti, fetotoksicitāti un teratogenitāti. Žurkām un trušiem pēc prenatālas alpeliziba iedarbības tika novērots palielināts pirms- un pēcimplantācijas augļa zaudējuma sastopamība, samazināta augļa masa un palielināta augļa anomāliju sastopamība (palielināti smadzeņu ventrikuli, samazināta kaulu osifikācija un skeleta malformācijas), sākot ar iedarbību, kas ir mazāka par iedarbību cilvēkiem, lietojot augstāko ieteicamo devu - 300 mg, liecinot par iespējamo klīnisko nozīmīgumu.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika novērotas nevēlamas blakusparādības, piemēram, maksts un dzemdes atrofija un meklēšanās cikla izmaiņas žurkām, samazināta prostatas un sēklinieku masa žurkām un suņiem un prostatas atrofija suņiem, lietojot klīniski atbilstošas devas, pamatojoties uz AUC).

Fertilitātes pētījumos, kas veikti ar žurku tēviņiem un mātītēm, tika novērota līdzīga ietekme uz fertilitāti. Mātītēm tika novērots palielināts pirms- un pēcimplantācijas bojāejas gadījumu skaits, kas izraisīja implantācijas vietu un dzīvu embriju skaita samazināšanos, ja iedarbības līmenis (AUC) aptuveni divas reizes pārsniedza ieteicamo devu cilvēkam 300 mg. Tēviņiem nebija ietekmes uz fertilitāti un reproduktīvo spēju, tostarp spermatozoīdu skaitu un kustīguma parametriem, ja iedarbības līmenis bija aptuveni divas reizes lielāks par paredzēto iedarbību (AUC) cilvēkiem, lietojot ieteicamo 300 mg devu. Tomēr, ja iedarbības līmenis (AUC) bija atbilstošs 300 mg vai par cilvēkiem ieteicamo devu mazākai devai, bija samazināts palīgdziedzeru svars (sēklas pūslīši, prostata), kas mikroskopiski korelēja ar atrofiju un/vai samazinātu sekrēciju attiecīgi prostatā un sēklas pūslīšos.

Fototoksicitāte

In vitro fototoksicitātes testā ar peles Balb/c 3T3 fibroblastu šūnu līniju alpelizibam nenovēroja būtisku fototoksicitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristaliskā celuloze
Mannīts
Nātrija cietes glikolāts
Hipromeloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/alumīnija (polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna/alumīnija) blisteris, kas noslēgts blistera ietvarā ar 14 apvalkotām tabletēm.

Piqray 50 mg un 200 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 28 apvalkotām tabletēm (14 pa 50 mg un 14 pa 200 mg) vai 56 apvalkotām tabletēm (28 pa 50 mg un 28 pa 200 mg).

Vairāku kastīšu iepakojums ar 168 apvalkotām tabletēm (3x 56, katra satur 28 tabletes pa 50 mg un 28 tabletes pa 200 mg).

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 28 vai 56 apvalkotām tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums ar 168 (3x 56) apvalkotām tabletēm.

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumi ar 14 vai 28 apvalkotām tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 (3x 28) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/001-009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 27. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 7. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 150 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes

Iepakojums 14 dienām, lietojot **300 mg dienas devu**.

56 tabletes

Iepakojums 28 dienām, lietojot **300 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/001

28 apvalkotās tabletes pa 150 mg

EU/1/20/1455/002

56 apvalkotās tabletes pa 150 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 150 MG TABLETES
(AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 168 (3x 56) tabletes
Iepakojums 3x 28 dienām, lietojot **300 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) apvalkotās tabletes pa 150 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIDĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 150 MG TABLETES (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

56 tabletes
Iepakojums 28 dienām, lietojot **300 mg dienas devu**.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Netirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) apvalkotās tabletes pa 150 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA IETVARS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 150 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 150 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet abas tabletes no krāsainās rindas tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 tabletes

Iepakojums 14 dienām, lietojot **200 mg dienas devu**.

28 tabletes

Iepakojums 28 dienām, lietojot **200 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/007

14 apvalkotās tabletes pa 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 apvalkotās tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 200 MG TABLETES
(AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 (3x 28) tabletes
Iepakojums 3x28 dienām, lietojot **200 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) apvalkotās tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIDĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 200 MG TABLETES (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes
Iepakojums 28 dienām, lietojot **200 mg dienas devu**.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Netirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) apvalkotās tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA IETVARS IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 200 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet vienu tableti tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE IEPAKOJUMIEM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes
Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 tabletes pa 50 mg
14 tabletes pa 200 mg
Iepakojums 14 dienām, lietojot **250 mg dienas devu**.
28 tabletes pa 50 mg
28 tabletes pa 200 mg
Iepakojums 28 dienām, lietojot **250 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/004

14 apvalkotās tabletes pa 50 mg + 14 apvalkotās
tabletes pa 200 mg

EU/1/20/1455/005

28 apvalkotās tabletes pa 50 mg + 28 apvalkotās
tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes
Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums:
84 (3x28) tabletes pa 50 mg
84 (3x28) tabletes pa 200 mg
Iepakojums 3x28 dienām, lietojot **250 mg dienas devu**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) apvalkotās tabletes pa 50 mg + 84 (3x28)
apvalkotās tabletes pa 200 mg

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIDĒJĀ KASTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes
Piqray 200 mg apvalkotās tabletes
alpelisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 200 mg alpeliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 tabletes pa 50 mg
28 tabletes pa 200 mg
Iepakojums 28 dienām, lietojot **250 mg dienas devu**.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Netirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1455/006

84 apvalkotās tabletes pa 50 mg + 84 apvalkotās tabletes
pa 200 mg (3x 28 + 28)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERA IETVARŠ IEPAKOJUMIEM, KAS SATUR 50 MG UN 200 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piqray 50 mg tabletes
Piqray 200 mg tabletes
alpelisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmd.
Otrd.
Trešd.
Ceturtd.
Piektd.
Sestd.
Svētd.

Lietojiet abas tabletes no krāsainās rindas tūlīt pēc ēdienreizes norādītajā dienā.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes

alpelisibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Piqray un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Piqray lietošanas
3. Kā lietot Piqray
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Piqray
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Piqray un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Piqray

Piqray satur aktīvo vielu apelizibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzes (PI3K) inhibitoriem.

Kādam nolūkam Piqray lieto

Piqray lieto, lai ārstētu sievietes pēc menopauzes un vīriešus ar krūts vēža veidu, ko sauc par progresējošu hormonu receptoru (HR) pozitīvu, cilvēka epidermas augšanas faktora 2. receptora (HER2) negatīvu krūts vēzi. Piqray lieto kombinācijā ar fulvestrantu, hormonālo pretvēža terapiju, pacientiem, kuriem vēzis nereaģē uz citu hormonālu ārstēšanu un kuriem ir noteikta veida izmaiņas (mutācijas) gēnā, ko sauc par PIK3CA.

Ārsts paņems Jūsu asins un/vai audzēja audu paraugu, kuros tiks pārbaudītas šīs PIK3CA mutācijas. Ja rezultāts ir pozitīvs, iespējams, ka Jūsu vēzim būs atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Piqray.

Kā Piqray darbojas

Piqray darbojas, bloķējot enzīmu, ko sauc par fosfatidilinozitol-3-kināzēm (PI3K), iedarbību. Šie enzīmi palīdz vēža šūnām augt un dalīties. Bloķējot to darbību, Piqray var samazināt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos, un palīdzēt iznīcināt vēža šūnas.

Ja Jums ir jautājumi par Piqray darbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, jautāiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms Piqray lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus, jo tie var atšķirties no vispārējās informācijas šajā lietošanas instrukcijā. Konsultējieties ar ārstu, ja neesat pārliecināts.

Nelietojiet Piqray šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alpelizibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Piqray lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam pirms Piqray lietošanas, ja jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis paaugstināts cukura līmenis asinīs vai diabēts (vai paaugstināta cukura līmeņa pazīmes, piemēram, pārmērīgas slāpes un sausa mute, biežāka urinācija nekā parasti, lielāks urīna daudzums nekā parasti, nogurums, slikta dūša, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu);
- ja Jums kādreiz ir bijis Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS, ļoti nopietna reakcija ar gripai līdzīgiem simptomiem un sāpīgiem izsitumiem, kas skar ādu, muti, acis un dzimumorgānus), daudzformu eritēma (DE, ādas reakcija, kas izraisa sarkanus plankumus uz ādas, kas var izskatīties kā mērķis vai "bulļa acs" ar tumši sarkanu centru, ko ieskauj bālāki sarkani apļi), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, ādas reakcija kopā ar drudzi, sejas pietūkumu, palielinātiem limfmezgliem un nieru vai aknu bojājumu) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN; nopietna ādas reakcija ar ādas apsārtumu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanos ar vai bez drudža, izsitumiem);
- ja Jums ir smaga kaulu slimība, kas skar žokli (žokļa osteonekroze; ŽON).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanās laikā ar Piqray jebkas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- izsitumi, nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa (iespējamās smagu alerģisku reakciju pazīmes);
- jauni elpošanas traucējumi vai esošo elpošanas traucējumu izmaiņas, piemēram, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, klepus, ātra elpošana, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa, žagošanās (iespējamās neinfekcioza pneimonīta vai pneimonijas pazīmes);
- pastiprināta slāpju sajūta un sausa mute, urinācija biežāk nekā parasti, nogurums, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, apjukums, slikta dūša, vemšana, elpa ar augļu smaržu, apgrūtināta elpošana un sausa vai pietvīkusi āda, kas var būt paaugstināta cukura līmeņa asinīs (hiperglikēmijas) un tā komplikāciju pazīmes;
- izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, dažreiz ar drudzi (viena no šādiem ādas stāvokļiem iespējamās pazīmes: Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), daudzformu eritēma, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) vai toksiska epidermas nekrolīze (TEN));
- jauni simptomi vai simptomu pasliktināšanās mutes dobumā (piemēram, zoba izkrišana, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi);
- Smaga caureja vai spēcīgas sāpes vēderā, vai izkārnījumi ar gļotām vai asinīm, kas var būt zarnu iekaisuma pazīmes (kolīts).

Ārstam, iespējams, vajadzēs ārstēt šos simptomus, uz laiku pārtraukt ārstēšanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Piqray.

Asins analīzes pirms ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas un ārstēšanas laikā

Pirms ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas un regulāri tās laikā ārsts veiks Jums asins analīzes, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Pamatojoties uz rezultātiem, ārsts veiks visas nepieciešamās darbības, piemēram, nozīmēs zāles cukura līmeņa pazemināšanai asinīs. Ja nepieciešams, ārsts var lemt uz laiku pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Piqray vai samazināt Piqray devu, lai ļautu cukura līmeni Jūsu asinīs samazināties. Ārsts var arī izlemt pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Piqray.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas ar Piqray pārtraukšanas, regulāri pārbaudiet cukura līmeni asinīs.

- Ārsts Jums precīzi pateiks, kad un kur veikt asins analīzes. Ārstēšanu ar Piqray var sākt tikai tad, ja analīzes liecina, ka cukura līmenis asinīs ir normāls. Tas ir tāpēc, ka Piqray var paaugstināt cukura līmeni asinīs (hiperglikēmija), kas var būt nopietna un tai var būt nepieciešama ārstēšana. Tikai ar regulārām asins analīzēm tukšā dūšā ārsts var zināt, vai Jums attīstās hiperglikēmija.
- Ārsts Jums pastāstīs tieši kad un kur jāpārbauda cukura līmenis asinīs. Tas būs nepieciešams biežāk pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās ar Piqray. Pēc tam asins analīzes būs jāveic vismaz vienu reizi mēnesī, atkarībā no cukura līmeņa Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Piqray nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Piqray

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas īpaši attiecas uz:

- eltrombopagu, zālēm, ko lieto maza trombocītu skaita ārstēšanai,
- zālēm, ko lieto krūts vēža ārstēšanai (piemēram, lapatinibu, ribociklibu),
- everolimu, apalutamīdu, enzalutamīdu un mitotānu, zālēm, ko lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai,
- pantoprazolu, zālēm, ko lieto atviļņa ārstēšanai un kuņģa izdalītās skābes daudzuma samazināšanai,
- midazolāmu, zālēm, ko lieto sedācijai vai miega traucējumiem,
- rifampicīnu, zālēm, ko lieto tuberkulozes un dažu citu nopietnu infekciju ārstēšanai,
- karbamazepīnu un fenitoīnu, zālēm, ko lieto krampju vai konvulsiju ārstēšanai,
- divšķautņu asinszāli, augu izcelsmes līdzekli depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai,
- enkorafenibu, zālēm, ko lieto noteikta veida ādas vēža ārstēšanai,
- varfarīnu, zālēm, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanas spēju.

Ja neesat pārliecināts, vai Jūsu lietotās zāles ir vienas no iepriekš uzskaitītajām zālēm, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Piqray nedrīkst lietot sievietes, kuras ir vai varētu būt grūtnieces, vai sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Piqray var kaitēt nedzimušam bērnam. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Piqray pēdējās devas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās Piqray lietošanas riskus grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas ārsts pārliecināsies, vai Jums nav iestājusies grūtniecība. Tas var ietvert grūtniecības testa veikšanu.

Sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Piqray lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Jautājiet savam ārstam par atbilstošām metodēm. Ja domājat, ka pēc ārstēšanas ar Piqray uzsākšanas Jums var būt grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas vīriešiem dzimumakta laikā ar sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, jālieto prezervatīvs. Ja vīriešu dzimuma pacienta partneri ir aizdomas, ka viņi šajā laikā ir iestājusies grūtniecība, viņi nekavējoties jāpastāsta ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Piqray var izraisīt nogurumu vai neskaidru redzi. Tādēļ ārstēšanas ar Piqray laikā Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Piqray satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Piqray

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Cik daudz Piqray lietot

Parastā Piqray sākuma deva ir 300 mg vienu reizi dienā. Ārsts izlems par Jums piemērotāko devu.

Atkarībā no nozīmētās devas lietojamo tablešu skaits ir šāds:

- 300 mg deva: divas 150 mg tabletes;
- 250 mg deva: viena 200 mg tablete un viena 50 mg tablete;
- 200 mg deva: viena 200 mg tablete.

Atkarībā no tā, kā Jūsu organisms reaģē uz ārstēšanu ar Piqray, ārsts var vēlēt pieņemt Jūsu Piqray devu. Ir ļoti svarīgi ievērot ārsta norādījumus. Ja Jums attīstās noteiktas blakusparādības, ārsts var mainīt Jūsu devu uz mazāku, lūgt Jūs uz laiku vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Ārsts noteiks, kāda fulvestranta deva Jums jāsaņem un kad Jums to ir jāsaņem.

Kad lietot Piqray

Piqray tabletes ir pieejamas iepakojumos ar blistera ietvari. Katrā blistera ietvarā ir norādīta tablete (-es), kas jālieto katrā nedēļas dienā. Sekojiet norādījumiem uz blistera ietvara.

Lietojiet Piqray vienu reizi dienā uzreiz pēc ēdienreizes. Piqray lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

Kā lietot Piqray

Piqray tabletes jānorij veselas, pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Nedrīkst lietot salauztas, saplaisājušas vai citādi bojātas tabletes, jo Jūs varat nesaņemt pilnu devu.

Ja Jums ir vemšana pēc Piqray tabletes(-šu) lietošanas, nelietojiet papildu tabletes līdz nākamajai plānotajai devai.

Cik ilgi lietot Piqray

Lietojiet Piqray tik ilgi, cik ārsts Jums ir norādījis.

Šī ir ilgtermiņa ārstēšana un, iespējams, var ilgt mēnešus vai gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlāmā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Piqray, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Piqray vairāk nekā noteikts

Cilvēkiem, kuri lietojuši pārāk daudz Piqray tablešu, rodas pazīmes, kas zināmas kā Piqray blakusparādības, tajā skaitā paaugstināts cukura līmenis asinīs, slikta dūša, nogurums un izsitumi. Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai saņemtu konsultāciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Piqray

Ja esat aizmirsis lietot Piqray devu, Jūs to joprojām varat lietot tūlīt pēc ēdienreizes, līdz 9 stundām pēc laika, kad Jums tā bija jālieto. Ja atceraties par izlaisto devu vēlāk nekā 9 stundas pēc tam, kad to vajadzēja lietot, izlaidiet devu tajā dienā. Nākamajā dienā lietojiet devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Piqray

Pārtraucot ārstēšanu ar Piqray, Jūsu stāvoklis var pasliktināties. Nepārtrauciet Piqray lietošanu, ja vien tā nav norādījis Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas.

Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, **pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ļoti izteikta slāpju sajūta, urinācija biežāk nekā parasti vai lielāks urīna daudzums nekā parasti, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu (iespējami paaugstināta cukura līmeņa asinīs (hiperglikēmijas) simptomi);
- drudzis, klepus, iesnas, palielināti limfmezgli, sāpes locītavās, izsitumi, svīšana naktīs, ķermeņa masas zudums (zema limfocītu (balto asins šūnu veida) skaita iespējamie simptomi).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi, nieze, nātrene, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, klepus, apreibums, reibonis, apziņas traucējumi, zems asinsspiediens, ādas apsārtums, sejas un/vai rīkles pietūkums, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa (smagu alerģisku reakciju iespējamās pazīmes);
- elpošanas traucējumi, tai skaitā apgrūtināta vai sāpīga elpošana, klepus, ātra elpošana, zila lūpu, mēles vai ādas krāsa, žagošanās (pneimonīta iespējamās pazīmes);
- urinācija retāk nekā parasti vai mazāks urīna daudzums nekā parasti, pietūkums kāju, potīšu rajonā un ap acīm, nogurums, apjukums, slikta dūša, krampji, sāpes krūtīs (akūtas nieru mazspējas iespējamie simptomi);
- sāpes, žokļa pietūkums vai nejutīgums, smaguma sajūta žoklī vai kustīgs zobs (žokļa osteonekrozes iespējamie simptomi).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- apgrūtināta elpošana, galvassāpes, slikta dūša, vemšana (stāvokļa, ko sauc par ketoacidozi un kas saistīts ar augstu skābju līmeni asinīs, iespējamie simptomi);
- izsitumi, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās (daudzformu eritēmas iespējamie simptomi);
- stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīta iespējamie simptomi);
- izsitumi, apsārtusi āda, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (Stīvensa-Džonsona sindroma iespējamie simptomi).

Nav zināms (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*):

- caureja, lielāks vēdera izejas reižu skaits nekā parasti, asinis izkārnījumos vai tumšākas krāsas izkārnījumi, sāpes vai jutīgums vēdera rajonā (zarnu iekaisuma kolīta iespējamie simptomi);
- apjukums, sausa mute, sausa vai pietvīkusi āda, slikta dūša, vemšana, nogurums, bieža vajadzība urinēt, slāpes (hiperglikēmiska hiperosmolāra neketotiska sindroma (HHNKS) iespējamie simptomi);
- sejas vai rīkles pietūkums un apgrūtināta elpošana (angioneirotiskās tūskas, kas ir smagas alerģiskas reakcijas veids, iespējamie simptomi);
- izsitumi, drudzis (zāļu izraisītu izsitumu ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) iespējamās pazīmes);
- acu apsārtums, sāpes acīs, jutība pret gaismu, tumši plankumi redzes laukā, neskaidra redze, redzes pasliktināšanās, sašaurināta zīlīte (uveīta iespējamie simptomi).

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja kāda no šīm blakusparādībām izpaužas smagi, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ļoti bieži (*var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

- nogurums, bāla āda (anēmijas (maza sarkano asins šūnu skaita) iespējamie simptomi);
- spontāna asiņošana vai zilumu parādīšanās (pazīmes, ka asinīs ir maza trombocītu jeb asins plātņiņu skaits);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- dīvaina garša mutē (disgeizija);
- caureja;
- slikta dūša;
- vemšana;
- čūlas mutē vai čūlas ar smaganu iekaisumu (stomatīts);
- sāpes vēderā;
- kuņģa darbības traucējumi, gremošanas traucējumi (dispepsija);
- izsitumi;
- matu izkrišana vai retāki mati (alopēcija);
- nieze;
- sausa āda;
- nogurums (nespēks);
- elpceļu vai barības vada vai dzimumorgānu gļotādas sāpīgums, apsārtums un pietūkums (gļotādu iekaisums);
- pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (perifēra tūska);
- drudzis (pireksija);
- gļotādu sausums;
- ķermeņa masas zudums;
- pazemināts kalcija līmenis asinīs, kas dažkārt var izraisīt krampjus (hipokalcēmija);
- pazemināts kālija līmenis asinīs, kas saistīts ar muskuļu vājumu, muskuļu spazmām un/vai sirds ritma traucējumiem (hipokaliēmija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīga un bieža urinācija (urīnceļu infekcijas iespējamie simptomi);
- dehidratācija;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- sausās acs sindroms;
- miglaina redze;
- visas rokas vai tās daļas (ieskaitot pirkstus) vai kājas (ieskaitot kāju pirkstus) pietūkums, smaguma sajūta, ierobežotas kustības, diskomforts, ādas sabiezēšanās un atkārtotas infekcijas (limfātiskās tūsas iespējamie simptomi);
- zobu sāpes;
- smaganu asiņošana, jutīgums vai pietūkums (smaganu iekaisuma pazīmes);
- saplaisājušas, sasprēgājušas lūpas (heilīts);
- smaganu sāpes;
- eritēma;
- ādas iekaisums ar izsitumiem (dermatīts);
- plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums un, iespējams, lobīšanās, ko var pavadīt tirpšanas sajūta un dedzinošas sāpes (roku un pēdu sindroma pazīmes);
- muskuļu spazmas;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- vispārēja tūska (pietūkums);
- galvassāpes, reibonis (paaugstināta asinsspiediena iespējamie simptomi).

Ārstēšanas ar Piqray laikā dažu asins analīžu rezultāti var būt izmainīti, piemēram:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts šādu enzīmu līmenis asinīs: gamma glutamiltransferāze, alanīnaminotransferāze, lipāze;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- augsts kreatinīna un/vai kalcija līmenis asinīs;
- mazs limfocītu, trombocītu skaits, zems cukura, hemoglobīna un/vai albumīna līmenis asinīs;
- pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (mērījums asins recēšanas noteikšanai).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts glikozētā hemoglobīna līmenis asinīs (pēdējo 8 – 12 nedēļu cukura līmeņa marķieris).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Piqray

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera ietvara pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādu iepakojuma bojājumu vai ir kādas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Piqray satur

- Aktīvā viela Piqray sastāvā ir alpelizībs.
- Katra 50 mg Piqray apvalkotā tablete satur 50 mg alpelizība.
- Katra 150 mg Piqray apvalkotā tablete satur 150 mg alpelizība.
- Katra 200 mg Piqray apvalkotā tablete satur 200 mg alpelizība.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, mannīts, nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu "Piqray satur nātriju"), hipromeloze, magnija stearāts.
 - Pārklājuma materiāls: Hipromeloze, sarkanais un melnais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), makrogols, talka.

Piqray ārējais izskats un iepakojums

Piqray 50 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā, apaļas tabletes ar iespaidumu „L7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais diametrs: 7,2 mm.

Piqray 150 mg apvalkotās tabletes ir bāli sarkanas, ovālas tabletes ar iespaidumu „UL7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 14,2 mm (garums); 5,7 mm (platums).

Piqray 200 mg apvalkotās tabletes ir gaiši sarkanas, ovālas tabletes ar iespaidumu „YL7” vienā pusē un „NVR” otrā pusē. Aptuvenais izmērs: 16,2 mm (garums); 6,5 mm (platums).

Piqray ir pieejams kā apvalkotās tabletes blisteros. Piqray ir pieejams šāda lieluma iepakojumos:

- Iepakojumi ar 50 mg un 200 mg apvalkotām tabletēm (pacientiem, kuri lieto 250 mg dienas devu):
 - Iepakojumi 14 dienām: 28 apvalkotās tabletes (14 pa 50 mg un 14 pa 200 mg).
 - Iepakojumi 28 dienām: 56 apvalkotās tabletes (28 pa 50 mg un 28 pa 200 mg).
 - Vairāku kastīšu iepakojums ar 168 apvalkotām tabletēm (3x 56, katra satur 28 tabletes pa 50 mg un 28 tabletes pa 200 mg).
- Iepakojumi ar 150 mg apvalkotām tabletēm (pacientiem, kuri lieto 300 mg dienas devu):
 - Iepakojumi 14 dienām: 28 apvalkotās tabletes
 - Iepakojumi 28 dienām: 56 apvalkotās tabletes
 - Vairāku kastīšu iepakojums ar 168 (3x 56) apvalkotām tabletēm.
- Iepakojumi ar 200 mg apvalkotām tabletēm (pacientiem, kuri lieto 200 mg dienas devu):
 - Iepakojumi 14 dienām: 14 apvalkotās tabletes
 - Iepakojumi 28 dienām: 28 apvalkotās tabletes
 - Vairāku kastīšu iepakojums ar 84 (3x 28) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57

1526 Ljubljana

Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovēnija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Írija

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.