

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 50 mg comprimate filmate
Piqray 150 mg comprimate filmate
Piqray 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Piqray 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 50 mg.

Piqray 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 150 mg.

Piqray 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Piqray 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat convex, rotund, de culoare roz deschis, cu marginile teșite, marcat cu „L7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Diametru aproximativ: 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimate filmate

Comprimat filmat convex, oval, de culoare roșu deschis, cu marginile teșite, marcat cu „UL7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiuni aproximative: 14,2 mm (lungime); 5,7 mm (lățime).

Piqray 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat convex, oval, de culoare roșu deschis, cu marginile teșite, marcat cu „YL7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiuni aproximative: 16,2 mm (lungime); 6,5 mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piqray este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastazat, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Piqray trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Pacienții cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu HR pozitivi, fără HER2, trebuie selectați în funcție de prezența unei mutații PIK3CA la nivelul probelor tumorale sau plasmatice, detectată prin utilizarea unui test validat. Dacă nu este detectată o mutație la nivelul unei probe de plasmă, trebuie testat țesutul tumoral, dacă este disponibil.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg alpelisib (2 x 150 mg comprimate filmate), administrată o dată pe zi, în mod continuu. Doza zilnică maximă recomandată de Piqray este de 300 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată imediat după consumul de alimente și în maximum 9 ore de la ora la care se administrează de obicei. După un interval de timp mai mare de 9 ore, doza din ziua respectivă trebuie omisă. În ziua următoare, doza trebuie administrată la ora obișnuită. Dacă pacientul vomită după administrarea dozei, acesta nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă și trebuie să reia schema de administrare în ziua următoare, la ora obișnuită.

Piqray trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 și 29, și, ulterior, o dată pe lună. Vă rugăm să citiți informațiile complete de prescriere privind fulvestrant.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pot fi necesare modificări ale dozei pentru îmbunătățirea tolerabilității.

Modificările dozei

Abordarea reacțiilor adverse grave sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea temporară a dozei și/sau oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelul 1. Se recomandă reducerea dozei de maximum 2 ori, după care pacientul trebuie să oprească definitiv tratamentul cu Piqray. Reducerea dozei trebuie să se facă pe baza celei mai severe toxicități precedente.

Tabelul 1 Recomandări privind reducerea dozei pentru reacțiile adverse¹

Nivelul de dozare al Piqray	Doză și regim de administrare	Numărul și concentrația comprimatelor
Doza inițială	300 mg/zi continuu	2x comprimate 150 mg
Prima reducere a dozei	250 mg/zi continuu	1x comprimat 200 mg și 1x comprimat 50 mg
A doua reducere a dozei	200 mg/zi continuu	1x comprimat 200 mg

¹ În cazul pancreatitei, este permisă numai o reducere a dozei.

Tabelele 2-5 sintetizează recomandările privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray în abordarea reacțiilor adverse specifice. Planul individual de tratament trebuie să se bazeze pe judecata clinică a medicului curant, inclusiv confirmarea valorilor de laborator, dacă se consideră necesar, și să fie stabilit în funcție de evaluarea raportului individual beneficiu/risc.

Hiperglicemie

Trebuie avută întotdeauna în vedere consultarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratarea hiperglicemiei, iar acest consult se recomandă pacienților cu pre-diabet sau celor cu valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar (FG - fasting glucose) >250 mg/dl sau 13,9 mmol/l, indice de masă corporală (IMC) ≥30 sau vârstă ≥75 ani.

Pacienții cu diabet trebuie întotdeauna să se adreseze unui medic specialist în diabet sau unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.

Tabelul 2 Modificarea dozei și abordarea hiperglicemiei

Valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar ¹ (FG)	Recomandare
Modificarea și stabilirea dozei trebuie făcută numai pe baza valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar (plasmă/sânge).	
>LSN-160 mg/dl sau >LSN-8,9 mmol/l	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale ² .
>160-250 mg/dl sau >8,9-13,9 mmol/l	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale ² . Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 21 zile de la administrarea tratamentului adecvat cu antidiabetice orale ^{2,3} , se reduce doza de Piqray cu 1 nivel de dozare și se urmează recomandările specifice valorii corespunzătoare a FG.
>250-500 mg/dl sau >13,9-27,8 mmol/l	Se întrerupe administrarea Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale ² și se are în vedere administrarea de medicamente antidiabetice suplimentare, cum este insulina ³ , timp de 1-2 zile, până la remiterea hiperglicemiei, după cum este clinic indicat. Se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat (de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice / cetoacidoză / dezechilibre hiperosmolare). Dacă FG scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se reia administrarea Piqray la următorul nivel inferior de dozare. Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei. Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 21 zile de administrare a tratamentului antidiabetic adecvat ^{2,3} , se oprește definitiv tratamentul cu Piqray.
>500 mg/dl sau >27,8 mmol/l	Se întrerupe administrarea Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiabetic adecvat ^{2,3} (se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat [de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice / cetoacidoză / dezechilibre hiperosmolare]), se verifică din nou la 24 ore și după cum este clinic indicat. Dacă FG scade până la ≤ 500 mg/dl sau $\leq 27,8$ mmol/l, se urmează recomandările care corespund valorilor FG pentru < 500 mg/dl. Dacă FG este confirmată la > 500 mg/dl sau $> 27,8$ mmol/l după 24 ore, se oprește definitiv administrarea Piqray.
¹	Valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar reflectă gradul hiperglicemiei, conform CTCAE versiunea 4.03 CTCAE = Criterii comune de terminologie pentru reacții adverse.
²	Trebuie inițiat tratament adecvat cu medicamente antidiabetice, cum sunt metformin, inhibitori SGLT2 sau sensibilizatori de insulină (cum sunt tiazolidinedionele sau inhibitori de dipeptidil peptidază-4), și trebuie revizuite informațiile de prescriere respective pentru recomandări privind schema terapeutică și modificarea dozei, inclusiv recomandări locale privind tratamentul diabetic. Metformin a fost recomandat în cadrul unui studiu clinic de fază III, cu următoarea precizare: tratamentul cu metformin trebuie inițiat cu doza de 500 mg o dată pe zi. În funcție de tolerabilitate, doza de metformin poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi, urmată de administrarea unei doze de 500 mg împreună cu micul dejun și a unei doze de 1 000 mg împreună cu masa de seară, urmată de o altă creștere a dozei până la 1 000 mg de două ori pe zi, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).
³	Conform recomandărilor din studiul clinic de fază III, insulina poate fi utilizată timp de 1-2 zile până la remiterea hiperglicemiei. Totuși, aceasta poate să nu fie necesară în cele mai multe cazuri de hiperglicemie indusă de alpelisib, dat fiind timpul de înjumătățire scurt al alpelisib, ținând cont și de anticiparea că valorile glicemiei se vor normaliza după întreruperea administrării Piqray.

La pacienții tratați cu alpelisib, au fost identificați ca factori de risc pentru apariția hiperglicemiei statusul diabetic și pre-diabetic la momentul inițial, IMC la momentul inițial ≥ 30 și vârsta la momentul inițial ≥ 75 ani. Acești factori de risc au fost prezenți la 74,9% dintre pacienții cu hiperglicemie de orice grad și la 84,7% dintre pacienții cu hiperglicemie de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii

Poate fi avută în vedere administrarea orală profilactică de antihistaminice la momentul inițierii tratamentului cu Piqray. Suplimentar, antihistaminicele sunt recomandate pentru abordarea terapeutică a simptomelor erupției cutanate tranzitorii.

Trebuie inițiat tratament topic cu corticosteroizi la primele semne de erupție cutanată tranzitorie și trebuie avută în vedere administrarea orală de corticosteroizi sistemici pentru tratarea erupțiilor cutanate tranzitorii moderate până la severe. În funcție de severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii, poate fi necesară întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray, conform Tabelului 3 (vezi pct. 4.8).

Tabelul 3 Modificarea dozei și abordarea erupțiilor cutanate tranzitorii

Grad¹	Recomandare
Toate gradele	Trebuie avută întotdeauna în vedere consultarea unui medic dermatolog.
Grad 1 ($<10\%$ suprafața corporală [SC] cu toxicitate dermică activă)	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază tratament topic cu corticosteroizi. Se are în vedere adăugarea unui tratament cu administrare orală de antihistaminic pentru abordarea simptomelor. Dacă erupția cutanată tranzitorie activă nu se ameliorează în maxim 28 zile de tratament adecvat, se adaugă un corticosteroid sistemic în doză mică.
Grad 2 (10-30% SC cu toxicitate dermică activă)	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul topic cu corticosteroizi și administrarea orală de antihistaminic. Se va avea în vedere administrarea unui tratament cu corticosteroizi sistemici în doză mică. Dacă erupția cutanată tranzitorie activă se ameliorează până la gradul ≤ 1 în maximum 10 zile, poate fi oprită definitiv administrarea corticosteroidului sistemic.
Grad 3 (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii severe, care nu răspund la tratament medicamentos) ($>30\%$ SC cu toxicitate dermică activă)	Se întrerupe tratamentul cu Piqray până când erupțiile cutanate tranzitorii se ameliorează până la grad ≤ 1 . Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu administrare topică/sistemică de corticosteroizi și tratamentul antihistaminic. Odată obținută ameliorarea erupției cutanate tranzitorii până la gradul ≤ 1 , se reia administrarea Piqray la nivelul următor inferior de dozare.
Grad 4 (de exemplu, afecțiuni cutanate severe cu vezicule buloase sau exfoliere) (orice % SC, asociat cu suprainfectare extensivă, cu indicație de tratament intravenos cu antibiotic; consecințe cu potențial letal)	Se oprește definitiv administrarea Piqray.
¹ Grade conform CTCAE Versiunea 5.0	

Diaree sau colită

Tabelul 4 Modificarea dozei și abordarea diareei sau colitei

Grad ¹	Recomandare
Grad 1	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic.
Grad 2 ²	Se întrerupe tratamentul cu Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. Dacă diareea sau colita se ameliorează până la grad ≤ 1 , se reia administrarea Piqray la același nivel de dozare. Pentru diareea sau colita de gradul ≥ 2 , se întrerupe tratamentul cu Piqray până când are loc o ameliorare până la gradul ≤ 1 , apoi se reia administrarea Piqray nivelul următor inferior de dozare.
Grad 3 ^{2,3}	Se întrerupe tratamentul cu Piqray. Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. Dacă diareea sau colita se ameliorează până la grad ≤ 1 , se reia administrarea Piqray la nivelul următor inferior de dozare.
Grad 4 ^{2,3}	Se oprește tratamentul cu Piqray.
¹	Grade conform CTCAE Versiunea 5.0.
²	Pentru gradul ≥ 2 , se are în vedere tratament suplimentar, spre exemplu, steroizi.
³	În plus, pacienții trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice locale, inclusiv monitorizare electrolitică, administrare de antiemetice și administrare de antidiareice și/sau substituție volemică și suplimentare electrolitică, după cum este indicat clinic.

Alte toxicități

Tabelul 5 Modificarea dozei și abordarea altor toxicități (în afară de hiperglicemie, erupții cutanate tranzitorii și diaree sau colită)

Grad ¹	Recomandare
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei de Piqray. Se inițiază terapie adecvată și se monitorizează după cum este clinic indicat ^{2,3} .
Grad 3	Se întrerupe administrarea dozei de Piqray până la ameliorarea la grad ≤ 1 , apoi se reia administrarea Piqray la nivelul inferior următor de dozare ² .
Grad 4	Se oprește definitiv administrarea Piqray ³ .
¹	Grade conform CTCAE versiunea 5.0
²	Pentru pancreatită de grad 2 și 3, se întrerupe administrarea dozei de Piqray până la ameliorarea la grad ≤ 1 și se reia la nivelul următor inferior de dozare. Este permisă o singură reducere a dozei. Dacă reapare toxicitate, se oprește definitiv tratamentul cu Piqray.
³	Pentru creșterea bilirubinemiei totale la grad 2, se întrerupe tratamentul cu Piqray până la ameliorarea la grad ≤ 1 și se reia la aceeași doză, dacă se remite în mai puțin de 14 zile sau se reia la nivelul de dozare imediat inferior dacă se remite în mai mult de 14 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă (vezi pct. 5.2). Există date limitate la pacienții cu vârsta de ≥ 75 ani și, mai ales, la cei cu vârsta de ≥ 85 ani.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există experiență privind administrarea Piqray la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu privind insuficiența hepatică, efectuat la subiecți fără cancer cu disfuncție hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Piqray la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Piqray se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Comprimatele care sunt rupte, crăpate sau care nu sunt intacte nu trebuie înghițite.

Comprimatele trebuie administrate imediat după masă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fulvestrant

Din cauza datelor limitate la pacienții care au utilizat anterior fulvestrant (n=39, studiul CBYL719X2101), eficacitatea nu este considerată stabilită la această populație (vezi pct. 5.1).

Hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)

La pacienții tratați cu Piqray au fost raportate reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem), care s-au manifestat prin simptome care au inclus următoarele și nu numai: dispnee, eritem facial tranzitoriu, erupții cutanate tranzitorii, febră sau tahicardie (vezi pct. 4.8). Administrarea Piqray trebuie oprită definitiv și nu trebuie reluată la pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate. Trebuie inițiat prompt tratament adecvat.

Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții cutanate severe la administrarea alpelisib. În studiul clinic de fază III, au fost raportate sindrom Stevens-Johnson (SJS) și eritem polimorf (EM) la 1 (0,4%), respectiv 3 (1,1%) pacienți. A fost raportată reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu antecedente de reacții cutanate severe.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe (de exemplu, simptom prodromal de febră, simptome similare gripei, leziuni la nivelul mucoaselor sau erupții cutanate progresive). Dacă sunt prezente semnele sau simptomele reacțiilor cutanate severe, administrarea Piqray trebuie întreruptă până la identificarea cauzei reacției. Se recomandă consultarea unui medic dermatolog.

Dacă se confirmă o reacție cutanată severă, administrarea Piqray trebuie oprită definitiv.

Administrarea nu trebuie reluată la pacienții care au prezentat anterior reacții cutanate severe. Dacă nu se confirmă o reacție cutanată severă, este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului cu Piqray, reducerea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului conform Tabelului 3 (vezi pct. 4.2).

Hiperglicemie

La pacienții tratați cu Piqray a fost observată hiperglicemie severă, în unele cazuri asociată cu sindrom hiperglicemic hiperosmolar necrotic (SHHN) sau cetoacidoză. După punerea pe piață, au fost raportate unele cazuri de cetoacidoză, cu rezultat letal.

În studiul clinic de fază III, hiperglicemia a apărut mai frecvent la pacienții cu diabet (0 din 12 pacienți [27,0%] cu gradul 1-2 și 10 din 12 pacienți [83,3%] cu gradul 3-4), pre-diabet (43 din 159 pacienți [26,4%] cu gradul 1-2 și 77 din 159 pacienți [48,4%] cu gradul 3-4) sau cu IMC ≥ 30 la screening (14 din 74 pacienți [18,9%] cu gradul 1-2 și 38 din 74 pacienți [51,4%] cu gradul 3-4) sau cu vârsta ≥ 75 ani (6 din 34 pacienți [17,6%] cu gradul 1-2 și 19 din 34 pacienți [55,9%] cu gradul 3-4).

Dat fiind că hiperglicemia poate avea un debut rapid după începerea tratamentului, se recomandă automonitorizare frecventă în primele 4 săptămâni și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament, după cum este indicat clinic. În Tabelul 6 se recomandă o schemă specifică pentru monitorizarea glicemiei în condiții de repaus alimentar.

În studiul clinic de fază III, la pacienții cu antecedente de diabet zaharat s-a intensificat utilizarea medicamentelor antidiabetice în timpul administrării Piqray.

Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot scădea hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare și activitate fizică).

Tabelul 6 Schemă de monitorizare a glicemiei în condiții de repaus alimentar

	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și a HbA1c la toți pacienții tratați cu Piqray	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei în condiții de repaus alimentar și a HbA1c la pacienți cu diabet, pre-diabet, IMC ≥30 sau vârsta ≥75 ani tratați cu Piqray
La screening, înainte de inițierea tratamentului cu Piqray	Test pentru glucoza plasmatică în condiții de repaus alimentar (FPG), HbA1c și optimizarea valorilor glucozei sanguine a pacientului (vezi Tabelul 2).	
După inițierea tratamentului cu Piqray	Se monitorizează glicemia în condiții de repaus alimentar în săptămânile 1, 2, 4, 6 și 8 de la începerea tratamentului și, ulterior, lunar.	
	Se monitorizează/automonitorizează regulat glicemia în condiții de repaus alimentar, mai frecvent în primele 4 săptămâni și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.	Se monitorizează/automonitorizează glicemia în condiții de repaus alimentar, zilnic, în primele 2 săptămâni de tratament. Apoi, se continuă monitorizarea glicemiei în condiții de repaus alimentar, cu frecvența necesară monitorizării hiperglicemiei, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.
	HbA1c trebuie monitorizată după 4 săptămâni de tratament și, ulterior, la intervale de 3 luni.	
Dacă apare hiperglicemia după inițierea tratamentului cu Piqray	Se monitorizează glicemia în condiții de repaus alimentar, conform protocoalelor locale și cel puțin până când valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar ajung la valori normale.	
	Pe durata tratamentului cu medicamente antidiabetice, se continuă monitorizarea glicemiei în condiții de repaus alimentar minimum o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni, apoi la interval de 2 săptămâni, și se monitorizează glicemia în condiții de repaus alimentar conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei.	
* Întreaga monitorizare a glicemiei trebuie efectuată conform deciziei medicului curant, după cum este clinic indicat.		

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele hiperglicemiei (de exemplu, sete excesivă, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate).

Dintre cei 191 pacienți cu hiperglicemie, 86,9% (166/191) au fost tratați cu medicamente antidiabetice și 75,9% (145/191) au raportat utilizarea de metformin în monoterapie sau în asocieră cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu, insulină, inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4), inhibitori SGLT2 și sulfoniluree).

Au fost administrate medicamente antidiabetice la 154 pacienți. Dintre acești 154 pacienți, 17 (11,0%) au întrerupt tratamentul de studiu din cauza hiperglicemiei. La 56 pacienți s-a utilizat terapia concomitentă cu insulină; dintre aceștia 13 (23,2%) au oprit definitiv tratamentul de studiu din cauza hiperglicemiei.

Dintre 164 pacienți cu hiperglicemie de gradul ≥ 2 , 155 au prezentat o ameliorare de minimum 1 grad, timpul median de la primul eveniment până la ameliorare a fost de 8 zile (IÎ 95: 8 până la 10 zile).

Dintre pacienții cu valori crescute ale FPG care au continuat tratamentul cu fulvestrant după întreruperea tratamentului cu Piqray (n=61), 93,4% (n=57) au prezentat valori FPG care au revenit la valoarea inițială.

Nu a fost stabilită siguranța Piqray la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și diabet zaharat de tip 2 necontrolat terapeutic, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiul clinic de fază III. Au fost incluși pacienții cu diabet de tip 2 în antecedente. Pacienții cu diabet zaharat în antecedente pot necesita intensificarea tratamentului antidiabetic și trebuie monitorizați îndeaproape.

În funcție de severitatea hiperglicemiei, poate fi necesară întreruperea administrării, reducerea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray, conform Tabelului 2 (vezi pct. 4.2).

Pneumonită

La pacienții tratați cu Piqray în studii clinice a fost raportată pneumonită, inclusiv cazuri grave de pneumonită/boală pulmonară interstițială acută. Pacienții trebuie informați că este necesar să raporteze prompt orice simptome respiratorii nou apărute sau agravate. La pacienții care prezintă simptome respiratorii nou apărute sau agravate sau care sunt suspectați că au dezvoltat pneumonită, tratamentul cu Piqray trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat pentru pneumonită. Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită non-infecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum sunt hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrat interstițial la examenul radiologic și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice sau alte cauze prin investigații adecvate. Administrarea Piqray trebuie oprită definitiv la toți pacienții cu pneumonită confirmată.

Diaree sau colită

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și altor simptome ale colitei, cum sunt durere abdominală și mucus sau sânge în scaun.

Pe durata tratamentului cu Piqray au fost raportate diaree severă și consecințe clinice, cum sunt deshidratare și afectare renală acută, care s-au rezolvat cu intervenție adecvată. 59,9% dintre pacienți (n=170) au prezentat diaree pe durata tratamentului cu Piqray. Diareea de gradul 3 a apărut la 7,4% (n=21) dintre pacienți, fără a fi raportate cazuri de gradul 4. În rândul pacienților cu diaree de gradul 2 sau 3 (n=79), timpul median până la debut a fost de 54 zile (interval: de la 1 la 1 731 zile).

Au fost necesare reduceri ale dozei Piqray la 6,3% dintre pacienți și 2,8% dintre pacienți au întrerupt administrarea Piqray din cauza diareei. Din 170 pacienți care au prezentat diaree, la 65,3% (111/170) dintre aceștia a fost necesară administrarea de medicamente antidiareice (de exemplu, loperamid) pentru tratarea simptomelor.

În funcție de gravitatea diareei sau colitei, poate fi necesară întreruperea administrării, scăderea dozei sau oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray, conform informațiilor din Tabelul 4 (vezi pct. 4.2).

Pacienților trebuie să li se recomande inițierea tratamentului antidiareic, creșterea administrării orale de lichide și notificarea medicului dacă prezintă diaree sau alte simptome ale colitei în timpul administrării Piqray. În cazul colitei, poate fi avut în vedere tratament suplimentar, precum steroizi, după cum este clinic indicat.

Osteonecroză maxilară

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă sau succesivă a Piqray cu bifosfonați sau inhibitori RANK-ligand (de exemplu, denosumab). Tratamentul cu Piqray nu trebuie inițiat la pacienții cu osteonecroză maxilară curentă, determinată de tratamentul anterior sau concomitent cu bifosfonați/denosumab. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice simptome nou apărute sau agravate la nivelul cavității bucale (cum sunt mobilitate dentară, durere sau tumefiere, leziuni sau secreții la nivelul cavității orale care nu se vindecă) în timpul tratamentului cu Piqray.

La pacienții care dezvoltă osteonecroză a maxilarului, trebuie inițiat protocolul medical standard.

Boală viscerală simptomatică

Eficacitatea și siguranța acestui medicament nu au fost studiate la pacienții cu boală viscerală simptomatică.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale alpelisib

Inhibitori ai proteinei asociate rezistenței la terapie în cancerul mamar (BCRP)

Alpelisib este un substrat pentru BCRP *in vitro*. BCRP este implicat în exportul hepatobiliar și secreția intestinală a alpelisib, prin urmare, inhibarea BCRP la nivel hepatic și intestinal în timpul eliminării poate duce la o creștere a expunerii sistemice la alpelisib. Prin urmare, se recomandă precauție și monitorizarea toxicității în timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai BCRP (de exemplu, eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale alpelisib

Substanțe care reduc aciditatea

Administarea concomitentă a antagonistului receptorului H₂, ranitidină, cu o doză unică de 300 mg de alpelisib administrată oral a redus ușor biodisponibilitatea alpelisib și a scăzut expunerea totală la alpelisib. În prezența unei mese cu conținut redus de calorii și lipide (LFLC), ASC_{inf} a crescut, în medie, cu 21% și C_{max} cu 36% în cazul administrării concomitente cu ranitidină. În absența alimentelor, efectul a fost mai pronunțat, cu o scădere cu 30% a ASC_{inf} și cu o scădere cu 51% a C_{max} în cazul administrării concomitente cu ranitidină, comparativ cu utilizarea în condiții de repaus alimentar, dar fără administrarea concomitentă de ranitidină. Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat niciun efect semnificativ al administrării concomitente a medicamentelor antiacide, inclusiv inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H₂ și antiacide, asupra farmacocineticii alpelisib. Prin urmare, alpelisib poate fi administrat concomitent cu antiacide, cu condiția ca alpelisib să fie administrat imediat după consumul de alimente (vezi pct. 4.2).

Inductori CYP3A4

Administrarea o dată pe zi a 600 mg de rifampină (un inductor puternic CYP3A4) timp de 7 zile, urmată de administrarea orală concomitentă a unei doze unice de 300 mg de alpelisib în ziua 8, a scăzut C_{max} a alpelisib cu 38% și ASC cu 57% la adulți sănătoși (N=25). Administrarea concomitentă a 600 mg rifampină o dată pe zi timp de 15 zile în asociere cu 300 mg de alpelisib o dată pe zi, începând din ziua 8 și până în ziua 15, a scăzut C_{max} a alpelisib la starea de echilibru cu 59% și ASC cu 74%.

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic CYP3A4 scade ASC a alpelisib, ceea ce poate reduce eficacitatea alpelisib. Trebuie evitată administrarea concomitentă a alpelisib cu inductori puternici CYP3A4 (de exemplu, apalutamidă, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, rifampină, sunătoare) și trebuie avută în vedere alegerea unui alt medicament administrat concomitent, fără potențial sau cu potențial minim de a induce CYP3A4.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de alpelisib

Substraturi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2B6

Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a alpelisib cu substraturi CYP3A4 (de exemplu, everolimus, midazolam), substraturi CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă), substraturi CYP2C9 (de exemplu, warfarină), substraturi CYP2C19 (de exemplu, omeprazol). Pentru substratul CYP2B6, nu au fost observate modificări relevante ale expunerii la administrarea concomitentă cu alpelisib, totuși, rezultatele trebuie privite cu precauție din cauza datelor limitate (vezi pct. 5.2).

Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, administrarea concomitentă a alpelisib cu everolimus, un substrat sensibil al CYP3A4, a confirmat că nu există interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic (scădere a ASC cu 11,2%) între alpelisib și substraturile CYP3A4. Nu s-a observat nicio modificare a expunerii la everolimus la doze de alpelisib care au variat de la 250 la 300 mg.

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a unui substrat CYP2C9 (S-warfarină) în asociere cu alpelisib a crescut expunerea la S-warfarină, în medie, cu 34%, respectiv 19% pentru ASC_{inf} și C_{max} , comparativ cu administrarea cu S-warfarină în monoterapie, ceea ce indică faptul că alpelisib este un inhibitor slab al CYP2C9.

Substanțe care sunt substraturi ale transportorilor

Evaluările *in vitro* au indicat faptul că alpelisib (și/sau metabolitul său BZG791) are potențialul de a inhiba activitatea transportorilor OAT3 și BCRP și gp-P intestinale. Alpelisib trebuie utilizat cu precauție concomitent cu substraturile sensibile ale acestor transportori, cu un indice terapeutic îngust, deoarece alpelisib poate crește expunerea sistemică la aceste substraturi.

Contraceptive hormonale

Nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze potențialul de interacțiune medicamentoasă între alpelisib și contraceptive hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Piqray este indicat la bărbați și femei aflate în post-menopauză. Acesta nu trebuie utilizat la femei care sunt sau pot rămâne gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.1).

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil trebuie informate că studiile la animale și mecanismul de acțiune au evidențiat faptul că alpelisib poate fi nociv pentru fătul în creștere. Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan și iepure au demonstrat că administrarea orală de alpelisib în timpul organogenezei a indus embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

În cazul în care femeile cu potențial fertil sunt tratate cu Piqray, acestea trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție (de exemplu, metoda de tip barieră dublă) pe durata tratamentului și timp de minimum 1 săptămână de la oprirea tratamentului cu Piqray.

Pacienții de sex masculin, care au partenere sexuale care sunt gravide, posibil gravide sau care pot rămâne gravide, trebuie să utilizeze prezervativul pe durata actului sexual în timpul tratamentului cu Piqray și timp de minimum 1 săptămână de la oprirea tratamentului.

Vă rugăm să consultați pct. 4.6 din informațiile privind prescrierea fulvestrant.

Sarcina

Piqray nu este indicat și nu trebuie utilizat la femeile care sunt sau pot fi gravide (vezi pct. 4.1).

Datele provenite din utilizarea alpelisib la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Piqray nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Statusul sarcinii la femeile cu potențial fertil trebuie verificat înainte de începerea tratamentului cu Piqray.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alpelisib este eliminat în laptele uman sau animal.

Data fiind posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave la sugarul alăptat la sân, se recomandă ca femeile să nu alăpteze pe durata tratamentului și timp de minimum 1 săptămână de la administrarea ultimei doze de Piqray.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele alpelisib asupra fertilității. Pe baza studiilor privind toxicitatea și fertilitatea la administrarea dozelor repetate la animale, alpelisib poate afecta fertilitatea la bărbați și femei cu potențial fertil (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Piqray are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje în cazul în care prezintă oboseală sau vedere încețoșată pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe date care provin de la 284 pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat Piqray în asociere cu fulvestrant din studiul dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III.

Reacțiile adverse cele mai frecvente (raportate cu o frecvență >20% în populația de studiu combinată, care prezintă sau nu mutații) au fost valori crescute ale glucozei plasmatice (79,2%), valori crescute ale creatininei (68,0%), diaree (59,9%), număr scăzut de limfocite (55,6%), valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (54,2%), erupții cutanate tranzitorii (52,1%), greață (46,8%), anemie (45,4%), valori crescute ale alanin aminotransferazei (45,1%), fatigabilitate (44,0%), valori crescute ale lipazei (43,3%), apetit alimentar scăzut (37,0%), stomatită (30,6%), vărsături (29,6%), scădere în greutate (28,2%), hipocalcemie (27,8%), valori scăzute ale glucozei plasmatice (27,5%) și timp prelungit de tromboplastină parțială activat (aPTT) (23,9%) și alopecie (20,4%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau 4 (raportate la o frecvență de $\geq 2\%$) au fost valori crescute ale glucozei plasmatice (39,4%), valori crescute ale gama glutamiltransferazei (12,3%), număr scăzut de limfocite (9,9%), diaree (7,4%), valori crescute ale lipazei (7,0%), hipokaliemie (6,7%), scădere în greutate (6,0%), fatigabilitate (5,6%), anemie (5,3%), hipertensiune arterială (5,3%), valori crescute ale alanin aminotransferazei (4,6%), valori crescute ale creatininei (3,2%), greață (2,8%), osteonecroză mandibulară (2,8%), stomatită (2,5%), hipocalcemie (2,1%), insuficiență renală acută (2,1%) și inflamație a mucoaselor (2,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat oprirea definitivă a tratamentului au fost hiperglicemie (6,3%), erupții cutanate tranzitorii (4,2%), diaree (2,8%) și fatigabilitate (2,5%).

Listă tabelară a reacțiilor adverse din studii clinice

Reacțiile adverse din studiul clinic de fază III și din experiența de după punerea pe piață (Tabelul 7) sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cu reacțiile adverse cele mai frecvente menționate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă la medicament se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7 Reacții adverse observate în studiul clinic de fază III și din experiența de după punerea pe piață

Reacție adversă	Orice grad (%)		Grad 3 sau 4 (%)
Infecții și infestări			
Infecție a căilor urinare ¹	Foarte frecvente	29 (10,2)	2 (0,7)*
Tulburări hematologice și limfatice			
Anemie	Foarte frecvente	129 (45,4)	15 (5,3)*
Număr scăzut de limfocite	Foarte frecvente	158 (55,6)	28 (9,9)
Număr scăzut de trombocite	Foarte frecvente	42 (14,8)	3 (1,1)
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate ²	Frecvente	12 (4,2)	2 (0,7)*
Tulburări metabolice și de nutriție			
Valori crescute ale glucozei plasmatice	Foarte frecvente	225 (79,2)	112 (39,4)
Valori scăzute ale glucozei plasmatice	Foarte frecvente	78 (27,5)	1 (0,4)
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hipokaliemie	Foarte frecvente	43 (15,1)	19 (6,7)
Hipocalcemie	Foarte frecvente	79 (27,8)	6 (2,1)
Hipomagneziemie	Foarte frecvente	36 (12,7)	1 (0,4)
Deshidratare	Frecvente	10 (3,5)	1 (0,4)*
Cetoacidoză ³	Frecvente	3 (1,1)	3 (1,1)
Sindrom hiperglicemic hiperosmolar noncetoic (SHHN) [#]	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice			
Insomnie	Frecvente	22 (7,7)	
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Foarte frecvente	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeuzie ⁴	Foarte frecvente	44 (15,5)	1 (0,4)*
Tulburări oculare			
Vedere încetșată	Frecvente	15 (5,3)	1 (0,4)*
Xeroftalmie	Frecvente	10 (3,5)	
Uveită	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare			
Hipertensiune arterială	Foarte frecvente	30 (10,6)	15 (5,3)
Limfedem	Frecvente	17 (6,0)	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Pneumonită ⁵	Frecvente	5 (1,8)	1 (0,4)*

Reacție adversă	Orice grad (%)		Grad 3 sau 4 (%)
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	170 (59,9)	21 (7,4)*
Greață	Foarte frecvente	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatită ⁶	Foarte frecvente	87 (30,6)	7 (2,5)*
Vărsături	Foarte frecvente	84 (29,6)	2 (0,7)*
Durere abdominală	Foarte frecvente	53 (18,7)	4 (1,4)*
Dispepsie	Foarte frecvente	33 (11,6)	
Durere dentară	Frecvente	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivită	Frecvente	11 (3,9)	1 (0,4)*
Durere gingivală	Frecvente	11 (3,9)	
Cheilită	Frecvente	8 (2,8)	
Pancreatită	Mai puțin frecvente	1 (0,4)	1 (0,4)
Colită [#]	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupții cutanate tranzitorii ⁷	Foarte frecvente	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopecie	Foarte frecvente	58 (20,4)	
Prurit	Foarte frecvente	54 (19,0)	2 (0,7)*
Uscăciune la nivelul pielii ⁸	Foarte frecvente	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritem ⁹	Frecvente	19 (6,7)	2 (0,7)*
Dermatită ¹⁰	Frecvente	10 (3,5)	2 (0,7)*
Sindrom eritrodizestezie palmoplantar	Frecvente	5 (1,8)	
Eritem polimorf	Frecvente	3 (1,1)	2 (0,7)*
Sindrom Stevens-Johnson	Mai puțin frecvente	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) [#]	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Angioedem [#]	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută	Frecvență necunoscută
Tulburări musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv			
Spasme musculare	Frecvente	23 (8,1)	
Mialgie	Frecvente	20 (7,0)	1 (0,4)*
Osteonecroză a maxilarului	Frecvente	16 (5,6)	8 (2,8)*
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Afectare renală acută	Frecvente	17 (6,0)	6 (2,1)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate ¹¹	Foarte frecvente	125 (44,0)	16 (5,6)*
Inflamație a mucoaselor	Foarte frecvente	56 (19,7)	6 (2,1)*
Edem periferic	Foarte frecvente	48 (16,9)	
Pirexie	Foarte frecvente	48 (16,9)	2 (0,7)
Uscăciune a mucoaselor ¹²	Foarte frecvente	37 (13,0)	1 (0,4)
Edem ¹³	Frecvente	20 (7,0)	

Reacție adversă		Orice grad (%)		Grad 3 sau 4 (%)
Investigații diagnostice				
Scădere în greutate		Foarte frecvente	80 (28,2)	17 (6,0)*
Hipercreatininemie		Foarte frecvente	193 (68,0)	9 (3,2)
Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei		Foarte frecvente	154 (54,2)	35 (12,3)
Valori crescute ale alanin aminotransferazei		Foarte frecvente	128 (45,1)	13 (4,6)
Valori crescute ale lipazei		Foarte frecvente	123 (43,3)	20 (7,0)
Timp prelungit de tromboplastină parțială activat (aPTT)		Foarte frecvente	68 (23,9)	2 (0,7)*
Hipoalbuminemie		Foarte frecvente	44 (15,5)	1 (0,4)*
Valori crescute ale hemoglobinei glicolizate		Frecvente	9 (3,2)	0
*	Nu au fost observate RA de grad 4			
#	Reacții adverse raportate în timpul experienței de după punerea pe piață. Acestea sunt derivate din raportări spontane pentru care nu este întotdeauna posibil să se stabilească în mod precis frecvența sau o relație cauzală cu expunerea la medicament.			
1	Infecție a căilor urinare: include și un caz unic de urosepsis			
2	Hipersensibilitate: include și dermatită alergică			
3	Cetoacidoză: include și cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.4)			
4	Disgeuzie: include și ageuzie, hipogeuzie			
5	Pneumonită: include și boală pulmonară interstițială			
6	Stomatită: include și ulceratie aftoasă și ulceratie bucală			
7	Erupții cutanate tranzitorii: includ și erupții cutanate tranzitorii maculopapulare, erupții cutanate tranzitorii maculare, erupții cutanate tranzitorii generalizate, erupții cutanate tranzitorii papulare, erupții cutanate tranzitorii pruriginoase			
8	Uscăciune la nivelul pielii: include și fisuri la nivelul pielii, xeroză, xerodermie			
9	Eritem: include și eritem generalizat			
10	Dermatită: include și dermatită acneiformă			
11	Fatigabilitate: include și astenie			
12	Uscăciune la nivelul mucoaselor: include și xerostomie, uscăciune vulvovaginală			
13	Edem: include si edem facial. edem palpebral			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperglicemie

Hiperglicemia (FPG >160 mg/dl) a fost raportată la 191 (67,3%) pacienți; evenimente de grad 2 (FPG 160-250 mg/dl), 3 (FPG >250-500 mg/dl) și 4 (FPG >500 mg/dl) au fost raportate la 15,8%, 34,5%, respectiv 4,6% dintre pacienți.

În funcție de valorile FPG și HbA1c inițiale, 56% dintre pacienții au fost considerați cu pre-diabet (FPG >100-125 mg/dl [5,6 la 6,9 mmol/l] și/sau HbA1c 5,7-6,4%) și 4,2% dintre pacienți au fost considerați cu diabet (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] și/sau HbA1c ≥6,5%). 75,5% dintre pacienții cu pre-diabet la momentul inițial au prezentat hiperglicemie (orice grad) când au fost tratați cu alpelisib. La toți pacienții cu hiperglicemie de grad ≥2 (FPG >160 mg/dl), timpul median până la prima apariție a fost de 15 zile (interval: 5 zile până la 1 458 zile) (pe baza datelor de laborator). Durata mediană a hiperglicemiei de grad ≥2 a fost de 10 zile (ÎI 95%: de la 8 la 13 zile). La pacienții cu hiperglicemie grad ≥2, timpul median până la ameliorare (minimum un grad de la primul eveniment) a fost de 8 zile (ÎI 95%: 8 până la 10 zile). La 93,4% dintre pacienții care au continuat administrarea fulvestrant după oprirea definitivă a Piqray, valorile FPG au revenit la nivelul inițial (normal).

Hiperglicemia a fost tratată cu medicamente antidiabetice, vezi pct. 4.4.

Erupții cutanate tranzitorii

Evenimentele care au constat în erupții cutanate tranzitorii (inclusiv erupții cutanate tranzitorii maculopapulare, maculare, generalizate, papulare și pruriginoase, dermatită și dermatită acneiformă) au fost raportate la 154 (54,2%) pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost, predominant, ușoare sau moderate (grad 1 sau 2) și au răspuns la tratament și, în unele cazuri, erupțiile cutanate tranzitorii au fost însoțite de prurit și xerodermie. Erupțiile cutanate tranzitorii de grad 2 și 3 au fost raportate la 13,7%, respectiv 20,1% dintre pacienți, cu un timp median până la prima apariție de 12 zile (interval: de la 2 zile la 220 zile).

La pacienții care au utilizat tratament profilactic pentru erupții cutanate tranzitorii, inclusiv medicamente antihistaminice, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate mai puțin frecvent decât la populația generală; 25,8% comparativ cu 54,2% pentru toate gradele, 11,2% comparativ cu 20,1% pentru gradul 3 și 3,4% comparativ cu 4,2% pentru erupții cutanate tranzitorii care au dus la oprirea definitivă a tratamentului cu Piqray. Prin urmare, tratamentul cu antihistaminice poate fi inițiat preventiv la momentul începerii tratamentului cu Piqray.

Toxicitate gastrointestinală (greață, diaree, vărsături)

Diareea, greața și vărsăturile au fost raportate la 59,9%, 46,8%, respectiv 29,6% dintre pacienți (vezi Tabelul 7).

Diareea de grad 2 și 3 a fost raportată la 20,4%, respectiv 7,4% dintre pacienți, cu un timp median până la debutul diareei de grad ≥ 2 de 54 zile (interval: de la 1 zi la 1 731 zile).

Diareea severă și consecințele clinice, cum sunt deshidratare și afectare renală acută, au fost raportate în timpul tratamentului cu Piqray și rezolvate cu intervenție adecvată (vezi Tabelul 4). Au fost utilizate medicamente antiemetice (de exemplu, ondansetron) și antidiareice (de exemplu, loperamid) la 29/153 (19,0%), respectiv 111/170 (65,3%) pacienți pentru tratarea simptomelor.

Osteonecroza maxilarului (ONM)

ONM a fost raportată la 6,0% dintre pacienți (17/284) din brațul de tratament în care s-a administrat Piqray plus fulvestrant. Toți pacienții care au prezentat ONM au fost, de asemenea, expuși la tratament anterior sau concomitent cu bifosfonați (de exemplu, acid zoledronic) sau inhibitori RANK-ligand (de exemplu, denosumab). Prin urmare, la pacienții care utilizează Piqray și bifosfonați sau inhibitori RANK-ligand, nu poate fi exclus un risc crescut de apariție a ONM.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta ≥ 65 ani tratați cu alpelisib plus fulvestrant, a existat o incidență mai mare a hiperglicemiei de grad 3-4 (45,3%), comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani (34,7%), în timp ce, la pacienții cu vârsta < 75 ani, hiperglicemia de grad 3-4 a fost de 36,8%, comparativ cu 55,9% dintre pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Reacțiile adverse asociate cu supradozajul au corespuns profilului de siguranță al Piqray și au inclus hiperglicemie, greață, astenie și erupții cutanate tranzitorii.

Abordare terapeutică

Trebuie luate măsuri generale simptomatice și de susținere în toate cazurile de supradozaj, unde este necesar. Nu există un antidot cunoscut pentru Piqray.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, inhibitori de fosfatidilinozitol-3-kinază (PI3K), codul ATC: L01EM03

Mecanism de acțiune

Alpelisib este un inhibitor al fosfatidilinozitol-3-kinazei, α -specific, de clasă I (PI3K α). Mutațiile care determină activarea funcției la nivelul genei care codifică subunitatea α catalitică a PI3K (PIK3CA) duc la activarea PI3K α și semnalizarea AKT, transformarea celulară și generarea de tumori la modelele *in vitro* și *in vivo*.

La nivelul liniilor celulare ale cancerului mamar, alpelisib a inhibat fosforilarea țintelor în aval de PI3K, inclusiv AKT, și a evidențiat activitate în liniile celulare în care se manifestă o mutație PIK3CA.

In vivo, alpelisib a inhibat calea de semnalizare a PI3K/AKT și a redus creșterea tumorală la modelele xenogrefă, inclusiv modele de cancer mamar.

Inhibiția PI3K prin tratamentul cu alpelisib s-a dovedit a induce o creștere a transcrierii receptorilor de estrogen (ER) în celulele cancerului mamar. Asocierea alpelisib cu fulvestrant a demonstrat o activitate antitumorală crescută, comparativ cu oricare dintre medicamente administrat în monoterapie la modelele xenogrefă derivate din linii celulare de cancer mamar, cu ER pozitivi, cu mutație PIK3CA.

Calea de semnalizare a PI3K/AKT este responsabilă de homeostazia glucozei și hiperglicemia este o reacție adversă anticipată a inhibiției PI3K la nivelul țintei.

Eficacitate și siguranță clinică

Piqray a fost evaluat într-un studiu pivot, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, privind utilizarea alpelisib în asociere cu fulvestrant la femei aflate în postmenopauză și la bărbați cu cancer mamar avansat (recurent locoregional sau metastazat), cu HR+, HER2-, la care boala a progresat sau a recidivat la sau după administrarea unui tratament pe bază de inhibitor de aromatază (cu sau fără asocierea CDK4/6).

Au fost înrolați în total 572 pacienți, în două cohorte, o cohortă cu cancer mamar cu mutație PIK3CA și o cohortă cu cancer mamar fără mutație PIK3CA. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie alpelisib 300 mg plus fulvestrant, fie placebo plus fulvestrant, în raport de 1:1. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența metastazelor pulmonare și/sau hepatice și tratamentul anterior cu inhibitor(i) CDK4/6.

În cohorta cu mutație PIK3CA, 169 pacienți cu una sau mai multe mutații PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [doar 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R sau H1047Y) au fost randomizați pentru a li se administra alpelisib în asociere cu fulvestrant și 172 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu fulvestrant. În această cohortă, 170 (49,9%) pacienți prezentau metastaze hepatice/pulmonare și 20 (5,9%) pacienți au utilizat tratament anterior cu inhibitor CDK4/6.

Pacienții au avut vârsta mediană de 63 ani (interval: de la 25 până la 92 ani). 44,9% dintre pacienți au avut vârsta de 65 ani sau peste și ≤ 85 ani. Pacienții incluși au fost caucazieni (66,3%), asiatici (21,7%) și de rasă neagră sau afro-americieni (1,2%). Populația din studiu a inclus un subiect de sex masculin înrolat în cohorta cu mutație PIK3CA și tratat cu alpelisib și fulvestrant. 66,0% și 33,4% dintre subiecții au prezentat un status ECOG de performanță de 0, respectiv 1.

97,7% dintre pacienți au utilizat anterior terapie endocrină. La 67,7% dintre subiecți, ultima terapie administrată înainte de înrolarea în studiu a fost terapia endocrină. Cele mai frecvent folosite terapii endocrine au fost letrozol și anastrozol. Contextul ultimei terapii endocrine anterioare înrolării în studiu a fost terapeutic la 47,8% dintre subiecți și de terapie adjuvantă la 51,9% dintre subiecți. Per total, s-a considerat că 85,6% dintre pacienți prezentau boală rezistentă la tratament endocrin; rezistența endocrină primară (rezistență *de novo*) a fost observată la 13,2% și rezistența endocrină secundară (recidivă/progresie după un răspuns inițial) la 72,4% dintre pacienți.

Aspectul demografic și caracteristicile inițiale ale bolii, statusul de performanță, încărcătura tumorală și terapia antineoplazică anterioară au fost echilibrate între cele două brațe de tratament.

Pe durata fazei randomizate a tratamentului, doza de alpelisib 300 mg sau placebo au fost administrate pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu. Fulvestrant 500 mg a fost administrat intramuscular în ciclul 1, zilele 1 și 15 și, ulterior, în ziua 1 dintr-un ciclu de tratament de 28 zile pe durata fazei de tratament (administrare ± 3 zile).

Pacienților nu li s-a permis să treacă de la placebo la alpelisib pe durata studiului sau după progresia bolii.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide/Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), pe baza evaluării investigatorului la pacienții cu mutație PIK3CA. Criteriul final secundar de evaluare cheie a fost supraviețuirea generală (SG) la pacienții cu mutație PIK3CA.

Alte criterii finale secundare de evaluare au inclus SFP la pacienții fără mutație PIK3CA și SG la pacienții fără o mutație PIK3CA.

Analiza eficacității primare

Studiul și-a atins obiectivul principal la analiza finală SFP (data centralizării datelor 12 iunie 2018), demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP conform evaluării investigatorului în cohorta cu mutație PIK3CA la pacienții cărora li s-a administrat alpelisib plus fulvestrant, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo plus fulvestrant, cu o reducere estimată a riscului de progresie a bolii sau deces de 35% în favoarea tratamentului cu alpelisib plus fulvestrant (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8 Studiul C2301 analiză primară a eficacității – Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea pe baza RECIST (FAS, cohorta cu mutație PIK3CA). Data centralizării datelor: 12 iunie 2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Supraviețuirea mediană fără progresia bolii (SFP) (luni, Î 95%)		
Evaluare radiologică efectuată de investigator [#]		
Cohortă cu mutație PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 până la 14,5)	5,7 (3,7 până la 7,4)
Risc relativ (Î 95%)	0,65 (0,50 până la 0,85)	
valoare p ^a	0,00065	
Evaluare independentă în regim orb a comitetului de revizuire* [#]		
Cohortă cu mutație PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 până la 16,8)	3,7 (2,1 până la 5,6)
Risc relativ (Î 95%)	0,48 (0,32 până la 0,71)	
valoare p	N/A	
Î = interval de încredere; N = număr de pacienți; N/A = nu se aplică		
^a valoarea p este obținută din testul uniteral stratificat log-rank.		
[#] Conform RECIST 1.1		
[*] Pe baza unei abordări de audit pe bază de esantion 50%		

În cohorta cu mutație PIK3CA, analizele subgrupelor SFP, conform evaluării investigatorului, în funcție de factorii de stratificare pentru randomizare au evidențiat un efect, în general, constant al tratamentului, în favoarea brațului de tratament în care s-a administrat alpelisib, indiferent de prezența sau absența metastazelor pulmonare/hepatice.

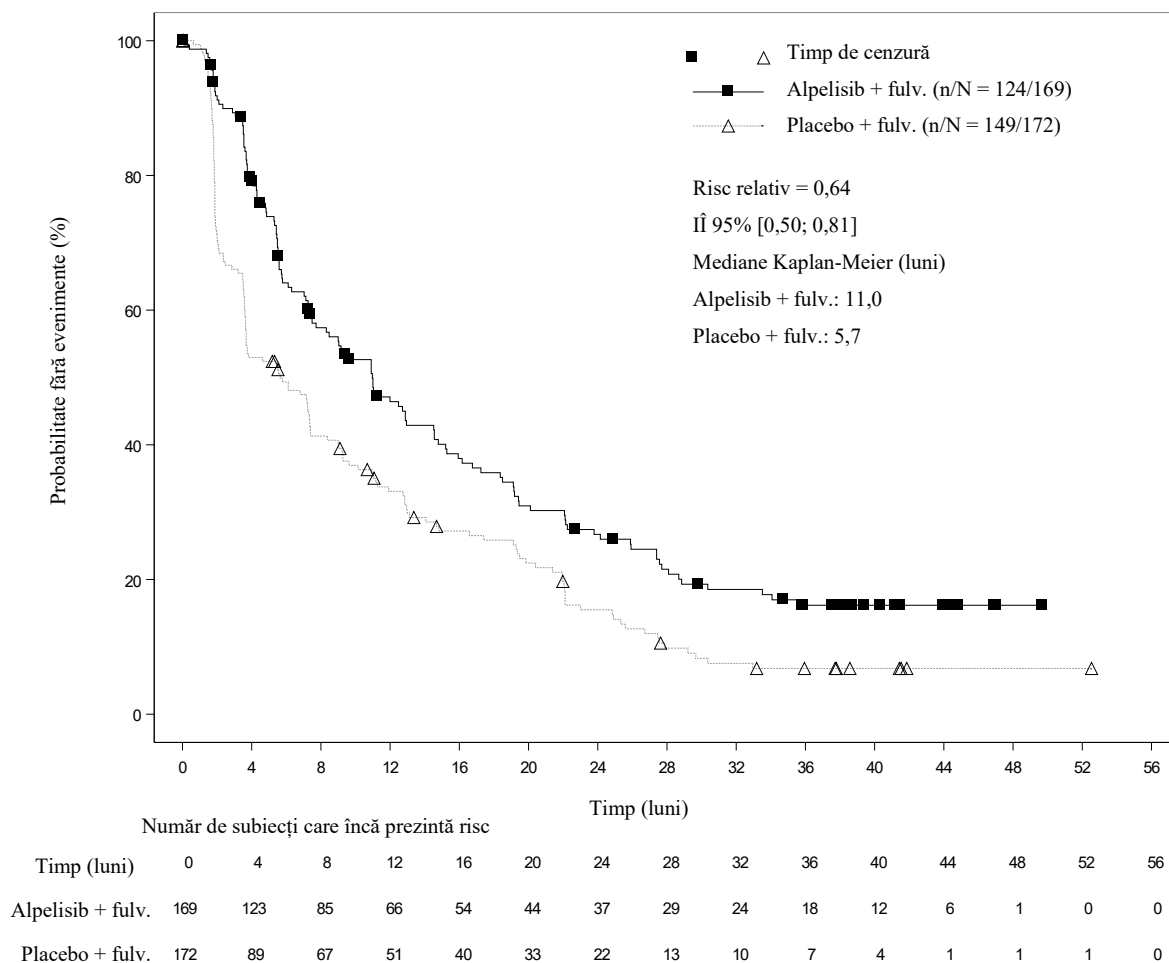
La cei 20 pacienți care au utilizat anterior un inhibitor CDK4/6, riscul relativ (RR) pentru SFP a fost de 0,48 (ÎI 95%: 0,17, 1,36); SFP mediană a fost de 1,8 luni (ÎI 95%: 1,7, 3,6) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo în asociere cu fulvestrant și de 5,5 luni (ÎI 95%: 1,6, 16,8) în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib în asociere cu fulvestrant.

Utilizând 12 iunie 2018 ca dată a centralizării datelor, rezultatele SFP pentru subgrupa de pacienți cu rezistență la terapia endocrină (RR=0,64; ÎI 95%: 0,49, 0,85, n=292) și subgrupa de pacienți receptivi la terapia endocrină (RR=0,87; ÎI 95%: 0,35, 2,17, n=39) au fost în favoarea brațului de tratament în care s-a administrat alpelisib în asociere cu fulvestrant. Numărul pacienților receptivi la terapia endocrină, cu mutație PIK3CA, a fost limitat (n=39) și rezultatele trebuie interpretate cu precauție.

Utilizând 12 iunie 2018 ca dată centralizării datelor, rata generală de răspuns la pacienții cu boală măsurabilă la momentul inițial a fost de 35,7% (ÎI 95%: 27,4, 44,7) în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib plus fulvestrant și de 16,2% (ÎI 95%: 10,4, 23,5) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus fulvestrant.

La data efectuării analizei finale privind SG (data centralizării datelor 23 aprilie 2020), a fost efectuată o analiză descriptivă a urmăririi pentru datele SFP. Cu o durată mediană de la randomizare la data centralizării datelor de aproximativ 42 luni, rezultatele SFP raportate au corespuns celor din analiza primară SFP. A existat o reducere estimată de 36% a progresiei sau decesului în favoarea tratamentului cu alpelisib plus fulvestrant (RR=0,64; ÎI 95%: 0,50, 0,81) (Figura 1).

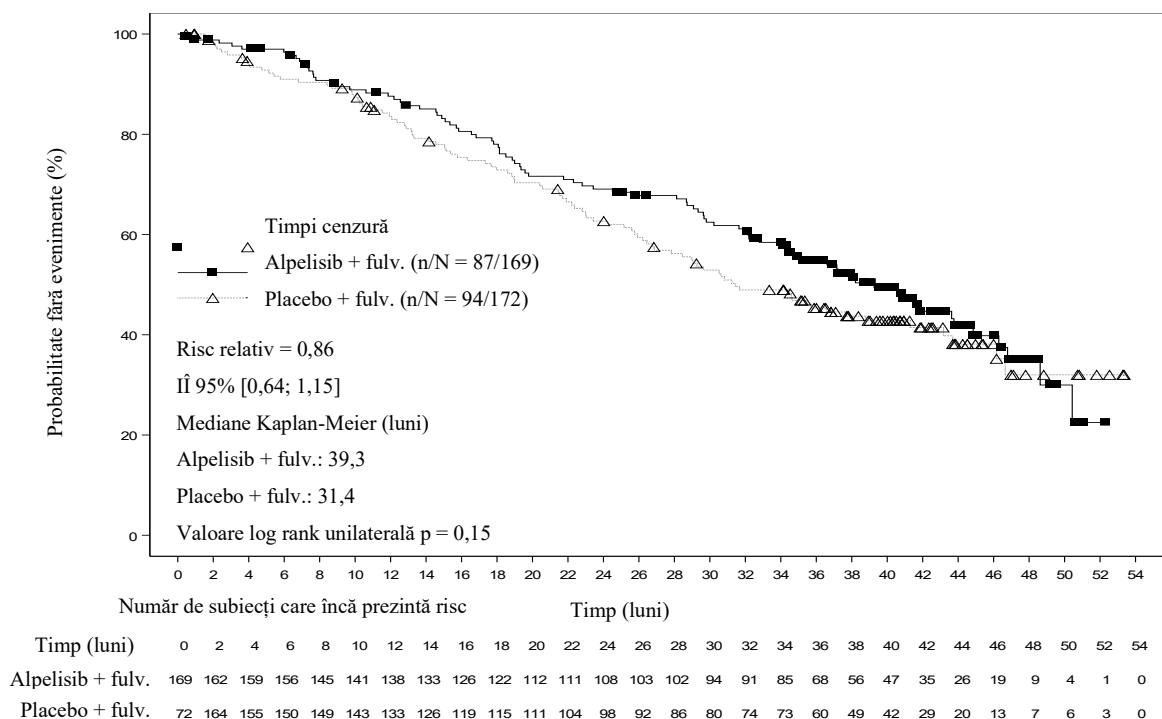
Figura 1 Studiul C2301 – Grafic Kaplan-Meier privind SFP conform evaluării efectuate de investigator (FAS, cohortă cu mutație a PIK3CA): actualizare descriptivă cu data centralizării datelor 23 aprilie 2020



Analiza finală a supraviețuirii generale

La analiza finală a SG, studiul nu a îndeplinit obiectivul secundar cheie. La data centralizării datelor 23 aprilie 2020, a fost raportat un total de 87 (51,5%) decese în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib plus fulvestrant și 94 (54,7%) brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus fulvestrant. RR a fost 0,86 (Î 95%: 0,64, 1,15; p=0,15, unilateral) și nu a fost depășită limita prespecificată a eficacității O'Brien-Fleming $p \leq 0,0161$. SG mediană a fost 39,3 luni (Î 95%: 34,1, 44,9) în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib plus fulvestrant și 31,4 luni (Î 95%: 26,8, 41,3) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus fulvestrant (Figura 2).

Figura 2 Studiul C2301 analiză secundară cheie – Grafic Kaplan-Meier privind SG (FAS, cohortă cu mutație PIK3CA) cu data centralizării datelor 23 aprilie 2020



La pacienții care au administrat anterior tratament cu CDK4/6 (n=20), SG mediană în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib plus fulvestrant a fost de 29,8 luni (Î 95%: 6,7, 38,2) comparativ cu 12,9 luni (Î 95%: 2,5, 34,6) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus fulvestrant (RR=0,67; Î 95%: 0,21, 2,18).

Cohorta fără mutație PIK3CA

Nu s-a observat niciun beneficiu SFP la pacienții ale căror tumori nu au prezentat mutație tisulară PIK3CA.

Administrarea anterioară în studiul CBYL719X2102

Pacienții care au utilizat anterior fulvestrant nu au fost incluși în studiul pivot. În studiul de fază I CBYL719X2101, 39 subiecți au raportat utilizarea anterioară a fulvestrant. Cele mai bune răspunsuri generale la tratamentul cu alpelisib în asociere cu fulvestrant la cei 21 subiecți cu mutații PIK3CA și boală cuantificabilă la momentul inițial au fost răspunsul parțial la 7 subiecți, boala stabilă la 11 subiecți și boala progresivă la 2 subiecți. Ca urmare, dovezile eficacității acestui tratament la pacienții tratați anterior cu fulvestrant nu sunt stabilite, din cauza datelor limitate de la acest moment (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Piqray la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica alpelisib a fost investigată la pacienții care au utilizat oral, zilnic, doze care au variat între 30 și 450 mg. Subiecții sănătoși au utilizat oral doze unice variind între 300 și 400 mg. Farmacocinetica a fost comparabilă, atât la pacienții oncologici, cât și la subiecții sănătoși.

Absorbție

După administrarea orală de alpelisib, timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a variat între 2,0 și 4,0 ore, independent de doză, momentul administrării sau regim. Pe baza modelului de absorbție, biodisponibilitatea a fost estimată a fi foarte mare (>99%) postprandial, dar mai scăzută preprandial (~68,7%, la o doză de 300 mg). Se anticipează că, la cei mai mulți dintre pacienți, valorile plasmatice ale alpelisib la starea de echilibru după administrarea dozei zilnice sunt atinse în ziua 3 după începerea terapiei.

Efectul alimentelor

Absorbția alpelisib este afectată de alimente. La voluntarii sănătoși, după administrarea orală a unei doze unice de 300 mg de alpelisib, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar, o masă cu conținut crescut de lipide și calorii (HFHC - high-fat high-calorie) (985 calorii și 58,1 g de lipide) a crescut ASC_{inf} cu 73% și C_{max} cu 84%, și o masă cu conținut scăzut de lipide și calorii (LFLC - low-fat low-calorie) (334 calorii și 8,7 de lipide) a crescut ASC_{inf} cu 77% și C_{max} cu 145%. Nu a fost identificată nicio diferență semnificativă pentru ASC_{inf} între LFLC și HFHC, cu un raport al mediei geometrice de 0,978 (ÎI: 0,876; 1,09), ceea ce arată că nici conținutul de lipide, nici aportul caloric total nu a avut un impact considerabil asupra absorbției. Creșterea solubilității gastrointestinale prin bilă, secretată ca răspuns la aportul de alimente, este cauza posibilă a efectului alimentelor. Prin urmare, Piqray trebuie administrat imediat după consumul de alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Distribuție

Alpelisib se leagă moderat de proteine, cu o fracție liberă de 10,8%, indiferent de concentrația plasmatică. Alpelisib a fost distribuit în mod egal între hematii și plasmă, cu un raport mediu sânge-plasmă *in vivo* de 1,03. Dat fiind că alpelisib este un substrat al transportorilor umani de eflux, nu se anticipează la om trecerea barierei hematoencefalice. Volumul de distribuție al alpelisib la starea de echilibru (V_{se}/F) este estimat la 114 litri (CV% interindividual 49%).

Metabolizare

Studiile *in vitro* demonstrează că formarea metabolitului de hidroliză BZG791, rezultat prin hidroliza chimică și enzimatică a amidelor, a fost o cale metabolică majoră, urmată de hidroxilarea mediată de CYP3A4. Hidroliza alpelisib are loc sistemic, atât prin descompunerea chimică, cât și prin hidroliză enzimatică, prin intermediul enzimelor exprimate ubicu, de mare capacitate (esteraze, amidaze, colin esteraze), care nu se limitează la nivel hepatic. Metaboliții mediați de CYP3A4 și glucuronconjugății au reprezentat ~15% din doză; BZG791 a reprezentat ~40-45% din doză. Restul din doză, care a fost identificată sub formă de alpelisib nemodificat în urină și fecale, a fost fie eliminată sub formă de alpelisib, fie neabsorbită.

Eliminare

Alpelisib prezintă un clearance scăzut, de 9,2 l/oră (CV% 21%), pe baza analizei farmacocinetice populaționale, în condiții postprandiale. Timpul de înjumătățire plasmatică, derivat din datele populaționale, independent de doză și momentul administrării, a fost de 8 până la 9 ore la starea de echilibru, la o doză de 300 mg administrată o dată pe zi.

Într-un studiu efectuat la om, echilibrat din punctul de vedere al maselor, după administrarea orală, alpelisib și metaboliții săi au fost, în principal, identificați în materiile fecale (81,0%), sub formă de alpelisib sau metabolizați sub formă de BZG791. Excreția în urină este minoră (13,5%), cu alpelisib nemodificat (2%). După administrarea orală a unei doze unice de [C^{14}]-alpelisib, s-au recuperat 94,5% din doza totală marcată radioactiv administrată în interval de 8 zile.

Liniaritate/non-liniaritate

S-a evidențiat faptul că farmacocinetica este liniară în funcție de doză și momentul administrării, în condițiile administrării postprandiale, a unor doze variind între 30 și 450 mg. După administrarea de doze repetate, expunerea la alpelisib (ASC) la starea de echilibru este numai puțin mai mare decât cea obținută în cazul administrării unei doze unice, cu o acumulare medie de la 1,3 la 1,5, la administrarea unei scheme de utilizare zilnică.

Interacțiune metabolică

Substraturi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2B6

Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, administrarea concomitentă de doze repetate de alpelisib 300 mg în asociere cu o doză unică de substraturi sensibile ale CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinidă), CYP2C9 (warfarină), CYP2C19 (omeprazol) și CYP2B6 (bupropion), administrate concomitent, a evidențiat faptul că nu există interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic. Datele privind substratul CYP2B6 (bupropion) trebuie interpretate cu precauție, dată fiind dimensiunea redusă a eșantionului.

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a unui substrat CYP2C9 (S-warfarină) în asociere cu doze repetate de alpelisib 300 mg la starea de echilibru, a crescut expunerea S-warfarinei, în medie, cu 34%, respectiv 19% pentru ASC_{inf} și C_{max} , comparativ cu administrarea cu S-warfarină în monoterapie. Ceea ce indică faptul că alpelisib este un inhibitor slab al CYP2C9.

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă cu un substrat sensibil CYP3A4 și gp-P, everolimus, la pacienții cu tumori solide în stadiul avansat, ASC a scăzut cu 11,2%. Nu s-a anticipat nicio modificare semnificativă din punct de vedere clinic ca urmare a interacțiunii cu substraturi CYP3A4.

Inductori CYP3A4

Într-un studiu privind interacțiunea medicamentoasă, administrarea concomitentă de alpelisib și rifampină, un inductor puternic CYP3A4, a confirmat că există o interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic între alpelisib și inductori puternici CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Interacțiune pe baza transportorilor

Pe baza datelor *in vitro*, inhibarea transportorului renal de anioni organici OAT3 de către alpelisib (și/sau metabolitul său BZG791) nu poate fi eliminată la pacienții tratați cu doza terapeutică.

Alpelisib a evidențiat numai o inhibare redusă *in vitro* a transportorilor de eflux exprimați ubicuu (gp-P, BCRP, MRP2, BSEP), transportorilor solubili de la nivel hepatic (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) și transportorilor solubili de la nivel renal (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Deoarece concentrațiile sistemice ale componentei nelegate, la starea de echilibru (sau concentrațiile la nivelul primului pasaj hepatic), atât în condițiile utilizării dozei terapeutice, cât și în condițiile utilizării dozei maxime tolerate, sunt semnificativ mai mici decât constantele de inhibare ale componentei nelegate, determinate experimental, sau CI_{50} , inhibarea nu are semnificație clinică. Din cauza concentrațiilor mari de alpelisib din peretele intestinal, nu poate fi exclus complet un efect asupra gp-P și BCRP intestinal.

Grupe speciale de pacienți

Efectul vârstei, masei corporale și sexului

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei, masei corporale sau sexului asupra expunerii sistemice la alpelisib, care să necesite ajustarea dozei de Piquay.

Pacienți copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Farmacocinetica Piqray la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă)

Dintre cei 284 pacienți care au utilizat Piqray în studiul de fază III (în brațul de tratament în care s-a administrat alpelisib plus fulvestrant), 117 pacienți au avut vârsta de ≥ 65 ani și 34 pacienți au avut vârsta între 75 și 87 ani. Nu au fost observate diferențe generale privind expunerea la Piqray între acești pacienți și pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Rasă/Etnie

Analizele farmacocinetice populaționale și analizele farmacocinetice din studiul de fază I la pacienți japonezi cu cancer au evidențiat că nu există efecte relevante clinic ale etniei asupra expunerii sistemice la Piqray.

Parametrii farmacocinetici non-compartimentali după administrarea de doze unice și repetate de Piqray la pacienții japonezi au fost foarte similari celor raportați la populația de rasă caucasiană.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale care a inclus 117 pacienți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) / ($\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 90$ ml/min), 108 pacienți cu insuficiență renală ușoară (RFG de la 60 la <90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) / (Cl_{cr} de la 60 la <90 ml/min) și 45 pacienți cu insuficiență renală moderată (RFG de la 30 la <60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii alpelisib (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu farmacocinetic la pacienții cu insuficiență hepatică, insuficiența hepatică moderată și severă a avut un efect neglijabil asupra expunerii la alpelisib (vezi pct. 4.2). Expunerea medie pentru alpelisib a crescut de 1,26 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă (GMR: 1,00 pentru C_{max} ; 1,26 pentru $\text{ASC}_{\text{last}}/\text{ASC}_{\text{inf}}$).

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale care a inclus 230 pacienți cu funcție hepatică normală, 41 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și niciun pacient cu insuficiență hepatică moderată, insuficiența hepatică ușoară și moderată nu au avut niciun efect asupra expunerii alpelisib, fapt care susține suplimentar datele din studiul dedicat privind insuficiența hepatică, (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie de siguranță și toxicitate după administrarea de doze repetate

Cele mai multe efecte observate ale alpelisib au fost legate de activitatea farmacologică a acestuia, ca inhibitor specific al $\text{p110}\alpha$ al căii PI3K, cum este influența asupra homeostaziei glucozei, care determină apariția hiperglicemiei și riscul de creștere a tensiunii arteriale. Măduva osoasă și țesutul limfoid, pancreasul și unele organe reproducătoare ale ambelor sexe au reprezentat organele țintă principale afectate de evenimente adverse. Efectele asupra măduvei osoase și țesutului limfoid au fost, în general, reversibile la întreruperea tratamentului. Efectele asupra pancreasului și organelor reproducătoare nu s-au remis complet, dar au evidențiat o tendință către reversibilitate. În studiile exploratorii la șobolan au fost găsite dovezi ale modificărilor inflamatorii ale pielii.

Farmacologie privind siguranța cardiovasculară

Inhibarea *in vitro* a canalelor hERG (IC_{50} $9,4 \mu\text{M}$) a apărut la concentrații de ~ 13 ori mai mari decât expunerea la om, la doza recomandată de 300 mg/zi. La câini, nu s-a observat niciun efect electrofiziologic relevant.

Genotoxicitate / Carcinogenitate

Rezultatele studiilor *in vitro* standard privind genotoxicitatea la administrarea alpelisib au fost negative. Alpelisib nu a fost genotoxic într-un studiu privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, efectuat la șobolan, unde a fost integrată analiza micronucleului, până la valori ale expunerii aproximativ duble față de expunerea estimată (ASC) la oameni la doza recomandată de 300 mg.

Alpelisib nu a fost carcinogen într-un studiu privind carcinogenitatea cu durata de 2 ani, efectuat la șobolan, atunci când a fost administrat prin gavaj pe cale orală, zilnic, în doze de până la 4 mg/kg (de aproximativ 0,2 ori expunerea clinică la pacienți la cea mai mare doză recomandată de 300 mg/zi, pe baza ASC).

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind dezvoltarea embriofetală la șobolan și iepure au demonstrat că administrarea orală de alpelisib în timpul organogenezei a indus embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenitate. La șobolan și iepure, în urma expunerii prenatale la alpelisib, au fost observate incidențe crescute ale pierderilor pre-implantare și post-implantare, masă fetală redusă și incidențe crescute ale anomaliilor fetale (ventricul cerebral mărit, osificare scăzută și malformații scheletice), începând cu valori de expunere inferioare celor obținute la om, la cea mai mare doză recomandată de 300 mg, indicând o posibilă relevanță clinică.

În studiile privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, au fost observate evenimente adverse la nivelul organelor reproducătoare, precum atrofie vaginală sau uterină și variații ale ciclului estral la șobolan, scădere a masei prostatei și testiculelor la șobolan și câine și atrofia prostatei la câini, la doze relevante din punct de vedere clinic pe baza ASC.

În studiile privind fertilitatea efectuate la masculi și femele de șobolan au fost observate efecte similare asupra fertilității. La femele, mai multe pierderi pre- și post-nidare care au condus la valori reduse ale numerelor locurilor de implantare și ale embrionilor vii au fost observate la valori ale expunerii (ASC) aproximativ duble față de doza recomandată la om de 300 mg. La masculi, fertilitatea și performanța reproductivă, inclusiv numărul de spermatozoizi și parametrii motilității, au fost neafectate la valori ale expunerii aproximativ duble față de expunerea estimată (ASC) la om la doza recomandată de 300 mg. Cu toate acestea, la valori ale expunerii (ASC) egale sau inferioare dozei recomandate la om de 300 mg, greutatea glandelor accesorii (vezicule seminale, prostată) au fost reduse și corelate microscopic cu atrofia și/sau reducerea secreției la nivelul prostatei și, respectiv, a veziculelor seminale.

Fototoxicitate

Un test *in vitro* de fototoxicitate, efectuat pe linii celulare fibroblaste Balb/c 3T3, la șoarece, nu a identificat un potențial relevant de fototoxicitate pentru alpelisib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Manitol
Amidonglicolat de sodiu
Hipromeloză
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Oxid negru de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PCTFE/Al (clorură de polivinil-policlorotrifluoroetilenă/aluminiu), sigilat într-un portofel, conținând 14 comprimate filmate.

Piqray 50 mg și 200 mg comprimate filmate

Ambalaje conținând 28 comprimate filmate (14 a 50 mg și 14 a 200 mg) sau 56 comprimate filmate (28 a 50 mg și 28 a 200 mg).

Ambalaje multiple conținând 168 comprimate filmate (3x 56, fiecare conținând 28 comprimate a 50 mg și 28 comprimate a 200 mg).

Piqray 150 mg comprimate filmate

Ambalaje conținând 28 sau 56 comprimate filmate.

Ambalaje multiple conținând 168 (3x 56) comprimate filmate.

Piqray 200 mg comprimate filmate

Ambalaje conținând 14 sau 28 comprimate filmate.

Ambalaje multiple conținând 84 (3x 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/001-009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iulie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 7 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU AMBALAJE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 150 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg alpelisib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate
Necesar pentru 14 zile la o doză zilnică de 300 mg.
56 comprimate
Necesar pentru 28 zile la o doză zilnică de 300 mg.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/001	28 comprimate filmate a 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 comprimate filmate a 150 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ - AMBALAJE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 150 MG (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 150 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg alpelisib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 168 (3x 56) comprimate
Necesar pentru 3x28 zile la o **doză zilnică de 300 mg**.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimate filmate a 150 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CARE CONȚINE COMPRIMATE A 150 MG (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 150 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 150 mg alpelisib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

56 comprimate
Necesar pentru 28 zile la o doză zilnică de 300 mg.
Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimate filmate a 150 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 150 mg comprimate
alpelisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Luați ambele comprimate de pe rândul colorat, imediat după consumul de alimente, în ziua indicată.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ - AMBALAJE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate
Necesar pentru 14 zile la o doză zilnică de 200 mg.
28 comprimate
Necesar pentru 28 zile la o doză zilnică de 200 mg.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/007

14 comprimate filmate a 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 comprimate filmate a 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CARE CONȚINE COMPRIMATE A 200 MG (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 84 (3x 28) comprimate
3x necesarul pentru 28 zile la o doză zilnică de 200 mg.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimate filmate a 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CARE CONȚINE COMPRIMATE A 200 MG (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate
Necesar pentru 28 zile la o **doză zilnică de 200 mg**.
Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimate filmate a 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 200 mg comprimate
alpelisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Luați un comprimat imediat după consumul de alimente, în ziua indicată.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ - AMBALAJE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 50 MG ȘI 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 50 mg comprimate filmate
Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 50 mg sau 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

14 comprimate a 50 mg
14 comprimate a 200 mg
14 zile la o **doză zilnică de 250 mg.**
28 comprimate a 50 mg
28 comprimate a 200 mg
28 zile la o **doză zilnică de 250 mg.**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU//20/1455/004
EU/1/20/1455/005

14 comprimate filmate a 50 mg + 14 comprimate filmate a 200 mg
28 comprimate filmate a 50 mg + 28 comprimate filmate a 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CARE CONȚINE COMPRIMATE A 50 MG ȘI 200 MG (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Piqray 50 mg comprimate filmate
Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 50 mg sau 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu:
84 (3x28) comprimate a câte 50 mg
84 (3x28) comprimate a câte 200 mg
3x necesarul pentru 28 zile la o doză zilnică de 250 mg.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) comprimate filmate a 50 mg + 84 (3x28) comprimate filmate a 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU CARE CONȚINE COMPRIMATE A 50 MG ȘI 200 MG (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 50 mg comprimate filmate
Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alpelisib 50 mg sau 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate a 50 mg
28 comprimate a 200 mg
Necesar pentru 28 zile la o **doză zilnică de 250 mg**.
Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1455/006

84 comprimate filmate a 50 mg + 84 comprimate filmate a 200 mg (3x 28 + 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE CARE CONȚIN COMPRIMATE A 50 MG ȘI 200 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piqray 50 mg comprimate
Piqray 200 mg comprimate
alpelisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Luați ambele comprimate de pe rândul colorat, imediat după consumul de alimente, în ziua indicată.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Piqray 50 mg comprimate filmate
Piqray 150 mg comprimate filmate
Piqray 200 mg comprimate filmate
alpelisib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Piqray și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Piqray
3. Cum să utilizați Piqray
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Piqray
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Piqray și pentru ce se utilizează

Ce este Piqray

Piqray conține substanța activă alpelisib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfatidil-inozitol-3-kinazei (PI3K).

Pentru ce este utilizat Piqray

Piqray este utilizat pentru tratarea femeilor la postmenopauză și a bărbaților, cu un tip de cancer mamar numit cancer mamar în stadiu avansat, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2). Piqray este utilizat în asociere cu fulvestrant, o terapie hormonală anticancer, la pacienți al căror cancer nu a răspuns la alte tratamente hormonale și care prezintă anumite modificări (mutații) la nivelul unei gene numite PIK3CA.

Medicul dumneavoastră vă va lua o probă de sânge și/sau de țesut tumoral, care va fi testată pentru a se depista aceste mutații PIK3CA. Dacă rezultatul este pozitiv, este probabil ca boala dumneavoastră să răspundă la tratamentul cu Piqray.

Cum funcționează Piqray

Piqray funcționează prin blocarea efectelor enzimelor numite fosfatidil-inozitol-3-kinaze (PI3K). Aceste enzime ajută celulele canceroase să crească și să se multiplice. Prin blocarea acțiunii lor, Piqray poate reduce creșterea și extinderea cancerului și poate ajuta la distrugerea celulelor canceroase.

Dacă aveți orice întrebări despre cum acționează Piqray sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Piqray

Respectați cu atenție toate instrucțiunile medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Nu utilizați Piqray

- dacă sunteți alergic la alpelisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Piqray, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră, înainte de a lua Piqray, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți sau ați avut vreodată o cantitate mare de glucoză în sânge sau diabet zaharat (sau semne ale unei cantități crescute de glucoză în sânge, cum sunt sete excesivă și senzație de uscăciune a gurii, nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei, eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, oboseală, greață, poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate).
- dacă ați avut vreodată sindromul Stevens-Johnson (SJS, o reacție foarte gravă cu simptome asemănătoare gripei și erupție dureroasă care afectează pielea, gura, ochii și organele genitale), eritem polimorf (EP, o reacție la nivelul pielii care provoacă pete roșii sau zone pe piele care pot arăta ca o țintă sau ca un „ochi de bou”, cu un centru de culoare roșu închis înconjurat de inele de culoare roșu mai deschis), reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS, o reacție la nivelul pielii, însoțită de febră, umflare a feței, ganglioni limfatici măriți și afectare a rinichilor sau ficatului) sau necroliză epidermică toxică (NET, o reacție gravă la nivelul pielii însoțită de înroșirea pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, cu sau fără febră, erupții pe piele).
- dacă aveți o boală severă la nivelul oaselor care afectează maxilarul (osteonecroză a maxilarului, ONM).

Dacă oricare dintre următoarele este valabilă în cazul dumneavoastră pe durata tratamentului cu Piqray, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Erupții trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, senzație de lipsă de aer, dificultate la respirație, respirație șuierătoare, tuse, stare de confuzie, amețelă, modificări ale nivelului de conștiență, tensiune arterială mică, înroșire a pielii, umflare a feței sau gâtului, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne posibile ale reacțiilor alergice severe)
- Tulburări nou apărute sau care se agravează ale respirației, inclusiv respirație dificilă sau dureroasă, tuse, respirație rapidă, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii, sughit (simptome posibile ale pneumonitei sau pneumoniei)
- Senzație crescută de sete și uscăciune a gurii, urinare mai frecventă decât de obicei, oboseală, poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate, confuzie, greață, vărsături, miros fructat al respirației, dificultate la respirație și piele uscată sau înroșită, care pot fi semne ale unor valori mari ale zahărului din sânge (hiperglicemie) și complicațiile acesteia.
- Erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descumare a pielii, însoțită uneori de febră (semne posibile ale uneia dintre următoarele afecțiuni ale pielii: sindrom Stevens-Johnson (SJS), eritem polimorf (EM), reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) sau necroliză epidermică toxică (NET)).
- Simptome nou apărute sau agravate care vă afectează cavitatea bucală (cum sunt dinți care se clatină, durere sau umflare, ulcerări care nu se vindecă sau secreții la nivelul gurii).
- Diaree severă sau durere abdominală severă sau scaun cu mucus sau sânge, care pot semna ale inflamației intestinelor (colită).

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă trateze temporar aceste simptome, să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul cu Piqray.

Analize ale sângelui înainte și pe durata tratamentului cu Piqray

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui înainte și, în mod regulat, pe durata tratamentului cu Piqray, pentru a vă monitoriza valorile glicemiei. În funcție de rezultate, medicul dumneavoastră va lua orice măsuri necesare, cum este prescrierea unui medicament pentru scăderea valorilor glucozei din sânge. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă temporar tratamentul cu Piqray sau să vă reducă doza de Piqray, pentru a permite scăderea valorilor glucozei din sânge. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să oprească definitiv tratamentul cu Piqray.

Asigurați-vă că efectuați teste regulate ale glucozei din sânge înainte de a începe tratamentul, pe durata tratamentului și după ce opriți tratamentul cu Piqray.

- Medicul dumneavoastră vă va spune exact când și unde să efectuați analizele de sânge. Tratamentul cu Piqray poate fi început numai dacă analizele indică faptul că aveți valorile optime ale glucozei în sânge; acest lucru este necesar pentru că Piqray poate determina o creștere a valorilor glucozei în sânge (hiperglicemie), care poate fi gravă și poate necesita tratament. Numai analizele regulate ale sângelui, pe stomacul gol, îi pot spune medicului dacă dezvoltăți hiperglicemie.
- Medicul dumneavoastră vă va spune exact când și unde să vă faceți analize ale glicemiei. Acest lucru trebuie făcut mai frecvent în primele 4 săptămâni de tratament și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament cu Piqray. Ulterior, analizele de sânge vor fi necesare cel puțin o dată pe lună, în funcție de valorile glucozei din sânge.

Copii și adolescenți

Piqray nu se va utiliza la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Piqray împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acestea includ mai ales:

- eltrombopag, un medicament utilizat pentru a trata trombocitopenia
- medicamente utilizate pentru a trata cancerul mamar (cum sunt lapatinib, ribociclib)
- everolimus, apalutamidă, enzalutamidă și mitotan, medicamente utilizate pentru a trata anumite tipuri de cancer
- pantoprazol, un medicament utilizat pentru a trata arsurile stomacale și a reduce cantitatea de acid produsă de stomacul dumneavoastră
- midazolam, un medicament utilizat pentru sedare sau tulburări de somn
- rifampicină, un medicament utilizat pentru a trata tuberculoza și alte infecții severe
- carbamazepină și fenitoină, medicamente utilizate pentru a trata convulsii sau crize epileptice
- sunătoare, un produs pe bază de plante, utilizat pentru a trata depresia și alte afecțiuni
- encorafenib, un medicament utilizat pentru a trata un anumit tip de cancer de piele
- warfarină, un medicament utilizat pentru a reduce capacitatea sângelui de a se coagula

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre cele enumerate mai sus.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Piqray nu trebuie administrat la femeile care sunt sau pot rămâne gravide sau care alăptează. Piqray poate afecta negativ fătul. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin o săptămână de la administrarea ultimei doze de Piqray. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile ale administrării Piqray pe durata sarcinii sau alăptării.

Dacă sunteți femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va exclude posibilitatea unei sarcini existente, înainte ca dumneavoastră să începeți tratamentul cu Piqray. Aceasta poate include efectuarea unui test de sarcină.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de minimum 1 săptămână de la întreruperea administrării Piqray. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru informații despre metodele potrivite. Dacă credeți că este posibil să fiți gravidă după începerea tratamentului cu Piqray, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Pe durata tratamentului și timp de minimum 1 săptămână de la oprirea tratamentului, pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze un prezervativ în timpul contactului sexual cu partenere care pot rămâne gravide. Dacă partenera unui pacient de sex masculin suspectează că a rămas gravidă în acest interval de timp, aceasta trebuie să informeze imediat medicul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul cu Piqray poate duce la oboseală sau vedere încețoșată. Prin urmare, trebuie să fiți precaut atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje pe durata tratamentului cu Piqray.

Piqray conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Piqray

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult Piqray trebuie să utilizați

Doza inițială obișnuită de Piqray este de 300 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la doza optimă pentru dumneavoastră.

În funcție de doza prescrisă, numărul de comprimate de administrat este după cum urmează:

- doza de 300 mg: două comprimate a 150 mg
- doza de 250 mg: un comprimat a 200 mg și un comprimat a 50 mg
- doza de 200 mg: un comprimat a 200 mg

În funcție de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratamentul cu Piqray, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Piqray. Este foarte important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă prezentați anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate cere să treceți la o doză mai mică, să întrerupeți tratamentul pentru un timp sau să opriți definitiv tratamentul.

Medicul dumneavoastră va stabili doza de fulvestrant pe care trebuie să o administrați și când trebuie să o administrați.

Când să utilizați Piqray

Piqray comprimate sunt disponibile în ambalaje cu blistere. Fiecare blister arată comprimatul(ele) care va(vor) fi luat(e) în fiecare zi a săptămânii. Urmați instrucțiunile de pe blister.

Luați Piqray o dată pe zi, imediat după consumul de alimente. Administrarea Piqray la aceeași oră vă va ajuta să vă amintiți când să vă luați medicamentul.

Cum să utilizați Piqray

Comprimatele Piqray trebuie înghițite întregi, nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Nu trebuie să înghițiți niciun comprimat care este rupt, crăpat sau deteriorat în alt fel, deoarece este posibil să nu luați doza completă.

Dacă vomitați după ce luați comprimatul(ele) de Piqray, nu luați alte comprimate până la următoarea doză programată.

Cât timp trebuie să luați Piqray

Luați Piqray atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Acesta este un tratament pe termen lung, care, posibil, va dura luni sau ani. Medicul dumneavoastră va monitoriza regulat starea dumneavoastră, pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Piqray, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă utilizați mai mult Piqray decât trebuie

Persoanele care au luat prea multe comprimate de Piqray au prezentat efecte care sunt reacții adverse cunoscute la Piqray, inclusiv valori crescute ale glicemiei, greață, oboseală și erupții trecătoare pe piele. Dacă luați din greșală prea multe comprimate sau dacă altcineva ia din greșală medicamentul dumneavoastră, mergeți imediat la un medic sau la spital pentru recomandări. Poate fi necesar tratament medical.

Dacă uitați să utilizați Piqray

Dacă uitați să luați o doză de Piqray, o puteți lua imediat după ce consumați alimente în decurs de până la 9 ore de la momentul la care ar fi trebuit să o luați. Dacă vă amintiți la mai mult de 9 ore după ce ar fi trebuit să o luați, omiteți doza pentru ziua respectivă. În ziua următoare, luați doza la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să utilizați Piqray

Întreruperea tratamentului cu Piqray poate duce la agravarea bolii dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea Piqray dacă medicul dumneavoastră nu vă spune să opriți administrarea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Dacă prezentați orice reacții adverse grave, **opriți administrarea acestui medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- Senzație intensă de sete, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum de urină mai mare decât de obicei, poftă de mâncare crescută cu pierdere în greutate (simptome posibile ale valorilor mari ale glucozei din sânge, denumită și hiperglicemie)
- Febră, tuse, secreții nazale, ganglioni limfatici măriți, articulații dureroase, erupții trecătoare pe piele, transpirații nocturne, pierdere în greutate (simptome posibile ale unui număr scăzut de limfocite, un tip de celule albe)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Erupții trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, senzație de lipsă de aer, dificultate la respirație, respirație șuierătoare, tuse, stare de confuzie, amețeală, modificări ale conștiinței, tensiune arterială mică, înroșire a pielii, umflare a feței și/sau gâtului, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii (semne posibile ale reacțiilor alergice grave)
- Dificultate la respirație, durere de cap, greață, vărsături (simptome posibile ale unei boli numite cetoacidoză, care implică un nivel crescut al acizilor din sânge)
- Probleme la respirație, inclusiv respirație dificilă sau dureroasă, tuse, respirație rapidă, colorare în albastru a buzelor, limbii sau pielii, sughit (simptome posibile ale pneumonitei)

- Urinare mai puțin frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum de urină mai mic decât de obicei, umflare a picioarelor, gleznelor și a zonei din jurul ochilor, oboseală, confuzie, greață, convulsii, durere în piept (simptome posibile ale insuficienței renale acute)
- Durere, umflare sau amorțeală a maxilarului, senzație de greutate la nivelul maxilarului sau clătinare a unui dinte (simptome posibile ale osteonecrozei maxilarului)
- Eruptii pe piele, înroșire a pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii (simptome posibile ale eritemului polimorf)

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*):

- Durere severă în partea de sus a stomacului (simptome posibile ale pancreatitei)
- Eruptii pe piele, înroșire a pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamare a pielii, febră (simptome posibile ale sindromului Stevens-Johnson)

Frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*):

- Diaree, un număr mai crescut de mișcări intestinale decât de obicei, scaun cu sânge sau scaun de culoare mai închisă, durere sau disconfort în zona stomacului (semne posibile ale colitei, o inflamație a intestinelor)
- Confuzie, gură uscată, piele uscată sau înroșită, greață, vărsături, oboseală, nevoia de a urina frecvent, sete (simptome posibile ale sindromului hiperglicemic hiperosmolar noncetoic (SHHN))
- Umflare a feței sau gâtului și dificultate la respirație (simptome posibile ale angioedemului, un tip de reacție alergică severă)
- Eruptii pe piele, febră (simptome posibile ale afecțiunii cu eruptii trecătoare pe piele, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS))
- Înroșire a ochiului, durere oculară, sensibilizare la lumină, puncte întunecate în câmpul vizual, vedere încețoșată, diminuarea acuității vizuale, pupilă de dimensiuni mici (posibile simptome ale uveitei)

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse includ următoarele reacții de mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin grave, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (*pot afecta peste 1 din 10 persoane*):

- Urinare dureroasă și frecventă (simptome posibile ale unei infecții ale căilor urinare)
- Oboseală, paloare (simptome posibile ale anemiei, o boală care implică un număr scăzut al globulelor roșii din sânge)
- Sângerare sau apariție de vânătăi fără să vă loviți (semne ale unui număr scăzut al trombocitelor din sânge)
- Pierdere a poftei de mâncare
- Durere de cap
- Gust neobișnuit (disgeuzie)
- Diaree
- Greață
- Vărsături
- Ulcerații la nivelul gurii sau ulcerații însoțite de inflamația gingiilor (stomatită)
- Durere abdominală
- Stomac deranjat, indigestie (dispepsie)
- Eruptii trecătoare pe piele
- Pierdere sau subțiere a părului (alopecie)
- Mâncărime (prurit)
- Piele uscată
- Oboseală (fatigabilitate)
- Durere, înroșire și umflare a mucoaselor de la nivelul căilor respiratorii, esofagului sau organelor genitale (inflamație a mucoaselor)
- Umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem periferic)
- Febră (pirexie)
- Mucoase uscate

- Pierdere în greutate
- Valori scăzute ale calciului din sânge, ceea ce uneori poate duce la apariția crampelor (hipocalcemie)
- Valori scăzute ale potasiului din sânge, asociate cu slăbiciune musculară, spasme musculare și/sau ritm anormal al bătăilor inimii (hipokaliemie)
- Durere de cap, amețeli (simptome posibile ale tensiunii arteriale mari)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Deshidratare
- Probleme cu somnul (insomnie)
- Uscăciune a ochilor
- Vedere încețoșată
- Umflare a unei părți a brațului sau a întregului braț (inclusiv degetele de la mâini) sau a piciorului (inclusiv degetele de la picioare), senzație de greutate, libertate limitată de mișcare, disconfort, îngroșare a pielii și infecții repetate (simptome posibile ale limfedemului)
- Durere de dinți
- Sângerare, gingii dureroase sau mărite (semne ale inflamației gingiilor)
- Buze fisurate și crăpate (cheilită)
- Durere gingivală
- Eritem
- Inflamație a pielii însoțită de erupții (dermatită)
- Înroșire și/sau umflare și, posibil, descuamare a palmelor și tălpilor, posibil însoțite de o senzație de furnicături și arsură (semne ale sindromului mână-picior)
- Spasme musculare
- Dureri musculare (mialgie)
- Umflare generalizată (edem)

În timpul tratamentului cu Piqray, rezultatele anumitor analize ale sângelui pot fi anormale, după cum urmează:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- Valori crescute ale următoarelor enzime în sânge: gama-glutamyltransferază, alaninaminotransferază, lipază
- Valori crescute ale glucozei din sânge
- Valori crescute ale creatininei și/sau calciului din sânge
- Număr scăzut de limfocite și trombocite și valori scăzute ale glucozei, hemoglobinei și/sau albuminei în sânge
- Creștere a timpului de tromboplastină parțială activat (o măsurătoare a capacității de coagulare a sângelui)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Valori crescute ale hemoglobinei glicozilate din sânge (un marker al valorilor glucozei din sânge în ultimele 8 până la 12 săptămâni)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Piqray

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu luați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau dacă există semne că s-a umblat la ambalaj.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Piqray

- Substanța activă din Piqray este alpelisib.
- Fiecare comprimat filmat Piqray 50 mg conține alpelisib 50 mg.
- Fiecare comprimat filmat Piqray 150 mg conține alpelisib 150 mg.
- Fiecare comprimat filmat Piqray 200 mg conține alpelisib 200 mg.
- Celelalte componente:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, manitol, amidon glicolat de sodiu (vezi pct. 2 „Piqray conține sodiu”), hipromeloză, stearat de magneziu.
 - Înveliș: hipromeloză, oxid roșu de fer și oxid negru de fer (E172), dioxid de titan (E171), macrogol, talc.

Cum arată Piqray și conținutul ambalajului Piqray

Piqray 50 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare roz deschis, marcate cu „L7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Diametru aproximativ: 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare roșu pal, marcate cu „UL7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 14,2 mm (lungime); 5,7 mm (lățime).

Piqray 200 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare roșu pal, marcate cu „YL7” pe o parte și cu „NVR” pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 16,2 mm (lungime); 6,5 mm (lățime).

Piqray este disponibil sub formă de comprimate filmate în blistere.

Piqray este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

- Ambalaje conținând comprimate filmate a câte 50 mg și 200 mg (pentru pacienții care utilizează o doză zilnică de 250 mg):
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 14 zile: 28 comprimate filmate (14 a 50 mg și 14 a 200 mg).
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 28 zile: 56 comprimate filmate (28 a 50 mg și 28 a 200 mg).
 - Ambalaje multiple conținând 168 comprimate filmate (3x 56, fiecare conținând 28 comprimate a 50 mg și 28 comprimate a 200 mg).
- Ambalaje conținând comprimate filmate a 150 mg (pentru pacienții care utilizează o doză zilnică de 300 mg):
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 14 zile: 28 comprimate filmate.
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 28 zile: 56 comprimate filmate.
 - Ambalaje multiple conținând 168 (3x 56) comprimate filmate.

- Ambalaje conținând comprimate filmate a 200 mg (pentru pacienții care utilizează o doză zilnică de 200 mg):
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 14 zile: 14 comprimate filmate.
 - Ambalaje conținând necesarul pentru 28 zile: 28 comprimate filmate.
 - Ambalaje multiple conținând 84 (3x 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>